



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Poliposis Adenomatosa Familiar Hiperatenuada

D. José Antonio Macías Cerrolaza

2018



**UNIVERSIDAD
DE MURCIA**

**DEPARTAMENTO
DE MEDICINA INTERNA**
Facultad de Medicina

D. Pablo Carbonell Mesequer, Doctor de la Universidad de Murcia del Área de Genética Molecular en el Departamento de Genética y Microbiología de la Universidad de Murcia y **D. Enrique González Billalabeitia**, Doctor de la Universidad de Murcia del Área de Hematología en el Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Murcia,

CERTIFICAN:

Que la tesis Doctoral titulada “**Poliposis Adenomatosa Familiar Hiperatenuada**”, realizada por **D. José Antonio Macías Cerrolaza** bajo su inmediata dirección y supervisión, se presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 14 de Junio de 2018

Fdo.: Dr. Pablo Carbonell Mesequer

Fdo.: Dr. Enrique González-Billalabeitia

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, los Doctores Pablo Carbonell y Enrique González, verdaderos coartífices de este trabajo. Por su orientación, apoyo y visión crítica.

Al Dr. Vicente Vicente y a todo su gran equipo del Servicio de Hematología y Oncología médica del Hospital Morales Meseguer, compañeros y amigos. Es un auténtico privilegio poder formar parte de un grupo como este.

Al Dr. Ayala, jefe, compañero, amigo y tutor. Por su insistencia e impulso continuo. Uno nunca sabe si admirar más su formación médica y humanista o su humildad absoluta.

A Paco, Teresa, Enrique, Helena y el resto de adjuntos y residentes, compañeros de la Sección de Oncología del H. Morales Meseguer por acompañarme durante todos estos años en nuestra dura tarea asistencial. Sin vuestra colaboración y el trabajo en equipo, todo hubiera sido aun más difícil.

De forma especial quisiera agradecer a los miembros de la Unidad de Consejo Genético del H. Morales Meseguer desde donde surgió este trabajo. Sin la colaboración de mis compañeras la doctora Marta Zafra, las enfermeras Carmen Nicolás, Esperanza Jiménez y Pilar Moya, así como de la psico-oncóloga Rosa Castellano, esta tesis no hubiera visto nunca la luz.

A mi familia, mis padres y hermanos: Gracias.

A Pablo, Julia y la pequeña Alicia, por entregarme vuestras sonrisas.

A Manuel Madrid y María Trascasa, por sus correcciones de estilo y por sus palabras de aliento cuando parecía que flaqueaba en el proyecto.

A todos los que me habéis acompañado estos años, todos sabéis quienes sois y el importante papel que cada uno de vosotros ha representado en mi vida académica y fuera de ella.

Por último agradecer a los 342 familiares de las 28 familias de cuya patología versa esta tesis y que amablemente accedieron a colaborar con el aporte de sus datos.

A mis padres, Antonio y Alicia

ABREVIATURAS

APC	<i>Adenomatous Polliposis Colli</i> . Gen de la poliposis adenomatosa familiar
ACG	Colegio Americano de Gastroenterología
ACMR	Antecesor común más reciente
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
ASCRS	Sociedad americana de cirujanos de colon y recto
CCR	Cáncer colorrectal
CI	Caso o sujeto índice
EMA	Agencia europea del medicamento
EPCAM	Gen codificador de la molécula de adhesión de célula epitelial. Asociado al Síndrome de Lynch
ESMO	Sociedad europea de oncología médica.
Fpg	Fold per generation. Duplicación por generación.
GST	Gen supresor de tumores
HCEPR	Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
HGMD	Human Gene Mutation Database. Base de datos mutacional de genoma humano
HMM	Hospital Morales Meseguer
IPAA	Proctocolectomía total y anastomosis ileoanal con reservorio
IRA	Colectomía y anastomosis ileorrectal
ISCI	Instituto de Salud Carlos III
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry. Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
LMC	Leucemia mieloide crónica
LNH	Linfoma No Hodgkin
MCR	Mutation Cluster Region. Región de acúmulo de mutaciones

MMR	MisMatch-Repair. Genes del sistema reparador del DNA de errores de apareamiento, asociado con el Síndrome de Lynch. Está formada por los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, que codifican para proteínas con el mismo nombre
MLH1	MutL homolog 1. Gen y proteína del mismo nombre que forma parte del sistema MMR
MSH2	MutS homolog 2. Gen y proteína del mismo nombre que forma parte del sistema MMR
MSH6	MutS homolog 6. Gen y proteína del mismo nombre que forma parte del sistema MMR
PMS2	PMS1 Homolog 2. Gen y proteína del mismo nombre que forma parte del sistema MMR
MUTYH O MYH NCCN	MutY DNA Glycosylase. Gen de la poliposis familiar recesiva (PAF2) National Comprehensive Cancer Network
NTHL	Nth like DNA glycosylase 1. Gen implicado en la PAF3
PAF	Poliposis Adenomatosa Familiar
PAFA	Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PO	Portador obligatorio
POLE	Gen que codifica para la subunidad catalítica de DNA polymerase epsilon
POLD1	Gen que codifica para la subunidad catalítica de DNA polymerase delta 1
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results. Programa promovido por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de Norte América que analiza las estadísticas del cáncer en Estados Unidos
NMD	Nonsense-mediated mRNA decay. Mecanismo celular de vigilancia del ARN mensajero para detectar mutaciones terminadoras
SMD	Síndrome mielodisplásico
SNC	Sistema nervioso central
SOHi	Test inmunológico de detección de sangre oculta en heces
TGI	Tracto gastro intestinal
TC	Tomografía computerizada
TOD	Tumor de origen desconocido
UCG	Unidad de Consejo Genético

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	17
INTRODUCCIÓN	19
1. EL GEN APC: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN	25
2. RELACIÓN GENOTIPO/FENOTIPO	32
3. VARIANTES MISSENSE EN APC	37
4. EFECTO FUNDADOR	39
5. POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR: FORMA CLÁSICA	41
5.1 Pólipos colorrectales	41
5.2 Cáncer colorrectal	44
5.3 Manifestaciones extracolónicas	45
5.4 Manejo de la enfermedad	48
5.5 Mortalidad	49
6. POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR: VARIANTE ATENUADA	50
6.1 Introducción	50
6.2 Criterios diagnósticos	51
6.3 Características clínicas diferenciadoras de la forma clásica	53
6.4 Manejo de la enfermedad	58
HIPÓTESIS	61
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	63
MATERIAL Y MÉTODOS	65
1. CONSIDERACIONES ÉTICAS	65
2. ESTUDIO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON PAFA	65
3. REGISTRO CLÍNICO DE TODOS LOS CASOS ÍNDICE Y FAMILIARES	67
4. TÉCNICAS DE LABORATORIO	70
5. ANÁLISIS DEL EFECTO FUNDADOR	73
6. DATACIÓN DE LA MUTACIÓN	74
7. ESTADÍSTICA	77

RESULTADOS	79
1. CASOS ÍNDICE. Presentación de los casos índice	79
2. ESTUDIO DE LOS FAMILIARES DE LOS CASOS ÍNDICE	83
3. DATOS CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN PORTADORA DE MUTACIÓN	86
3.1. Colonoscopias. Análisis detallado de los adenomas y otros hallazgos	86
3.2. Gastroskopias.	102
3.3. Cáncer colorrectal	104
3.4. Cirugías colorrectales	110
3.5. Tumores distintos al cáncer colorrectal	111
3.6. Exitus	115
4. ORIGEN COMÚN DE LA MUTACIÓN. DATACIÓN Y EFECTO FUNDADOR	116
DISCUSIÓN	121
1. VENTAJAS Y LIMITACIONES DE NUESTRA SERIE	121
2. COMPARACIÓN CON GUÍAS CLÍNICAS Y OTRAS SERIES PUBLICADAS	122
3. ORIGEN Y DATACIÓN DE LA MUTACIÓN	137
4. PROPUESTA DE PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO EN EL ÁREA	143
CONCLUSIONES	147
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	149
ANEXOS	163
ANEXO I. Presentación del pedigrí de las 28 familias	164
ANEXO II. Tablas suplementarias	192
ANEXO III. Aval ético con dictamen favorable del CEIC	207

RESUMEN

En este trabajo se realiza un análisis descriptivo clínico de 28 familias portadoras de una misma alteración en el gen APC que conlleva un fenotipo muy atenuado de poliposis familiar, asociado a un incremento moderado del riesgo de cáncer colorrectal.

En septiembre del año 2007 una paciente con sospecha de predisposición hereditaria al cáncer de colon y 50 pólipos adenomatosos en una primera colonoscopia (CI de familia 1) fue remitida a la Unidad de Consejo Genético en Cáncer del Hospital Morales Meseguer de Murcia. La familia, con origen en la localidad de Archena, cumplía criterios clínicos de poliposis adenomatosa familiar en la vertiente atenuada afectando a dos generaciones.

Se procedió al estudio genético de APC con hallazgo de la mutación c.147_150delACAA, que corresponde a una delección de 4 pares de bases en el exón 2 del gen. Esta mutación había sido descrita con anterioridad en dos ocasiones, ambas en familias con un probable origen en Murcia.

Tras la identificación de esta primera familia, en los años posteriores, bien desde el Programa de cribado poblacional de la Región de Murcia o bien desde otros servicios hospitalarios, se detectaron otras 27 familias - aparentemente no relacionadas - que compartían la misma mutación y provenían casi todas ellas de un área geográfica concreta dentro de la Región de Murcia: el Valle de Ricote y la Vega Media del Segura.

El alto número de sujetos portadores de esta misma mutación en esta zona geográfica, con un número de habitantes relativamente reducido, nos hizo sospechar en la posibilidad de un origen común para todos los casos, lo que quedó demostrado mediante el análisis de ligamiento con marcadores genéticos próximos al gen APC, que confirmó la existencia de un haplotipo común compartido por todos ellos.

Posteriormente se realizó una estimación de la edad de la mutación utilizando dos aproximaciones diferentes, mediante las cuales se obtuvieron dos resultados similares, 35 y 38 generaciones respectivamente.

Tras el estudio genético de más de 340 familiares y la detección de 194 portadores de la mutación, se procedió a realizar un análisis exhaustivo de las características fenotípicas que la presencia de dicha mutación confería a los mismos, principalmente en cuanto al número y tipo de pólipos colónicos y la presencia o no de cáncer colorrectal, con un hallazgo fundamental: el marcado carácter atenuado que esta alteración genética provocaba, dando lugar a un menor número de adenomas, con un menor riesgo y una edad más elevada de diagnóstico de cáncer colorrectal en los portadores, comparado con otras series de Poliposis Familiar Atenuada (PAFA).

Por último, con los datos obtenidos anteriormente se plantea una propuesta de protocolo de diagnóstico de nuevos casos y de seguimiento clínico/endoscópico en los pacientes con PAFA de estas áreas de salud.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en Europa con más de 220.000 muertos al año, tras el cáncer de pulmón (Ferlay *et al.*, 2013). Según datos de la Organización Mundial de la Salud, para el año 2012 se estimaron en los 28 países de la Unión Europea 193.000 nuevos casos en hombres y 152.000 en mujeres (GLOBOCAN 2012) (Ferlay *et al.*, 2015); representando el 13% de los nuevos casos de cáncer al año.

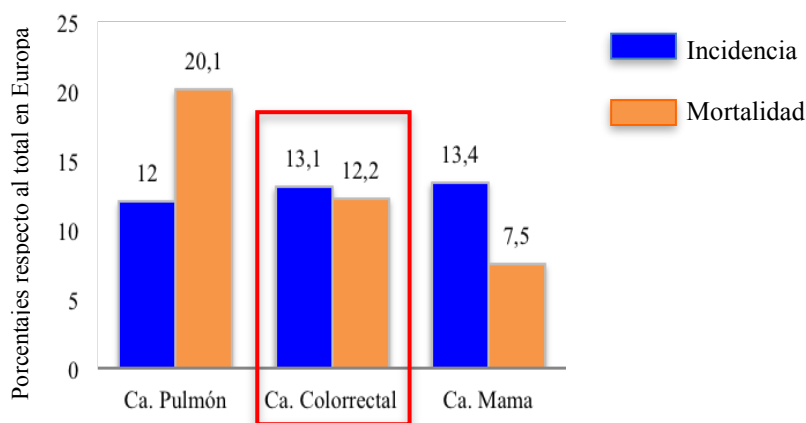


Figura 1. Incidencia y mortalidad de los principales tumores en Europa. *Modificado de:* Ferlay J. *et al.* 'Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012'. URL:http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

En Europa, en los pacientes diagnosticados de CCR entre los años 2000-2002, la supervivencia a 5 años fue de 56,8% según datos del estudio EURO CARE4 (Verdecchia *et al.*, 2007). Cuando se comparan estos datos con los obtenidos en los años 1988-1990 se comprueba una mejoría en torno a un 4-5% en las tasas de supervivencia relativa a 5 años en todos los países y en ambos sexos (Brenner *et al.*, 2012).

En España, el CCR es la segunda causa de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón y el cáncer de mama, en hombres y mujeres respectivamente. Según datos publicados por el Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII), 9.084 hombres y 6.279 mujeres fallecieron en el año 2015 por esta causa en nuestro país (ISCIII, 2015).

El CCR ocupa la segunda posición en incidencia en ambos sexos; en hombres solo superado por el cáncer de próstata y en mujeres tras el de mama. Para 2015 en nuestro país se estimaron 41.441 nuevos casos, superando la incidencia del cáncer de pulmón y mama (Galceran *et al.*, 2017). Esta incidencia muestra unas curvas ascendentes en las últimas décadas y, aunque exista una ligera atenuación de este crecimiento a partir del año 1995, el CCR se ha llegado a convertir en un importante problema de salud pública (López-Abente *et al.*, 2010). Para el año 2015 la tasa de incidencia proyectada alcanzaba el 78 por 100.000 (Galceran *et al.*, 2017). Si bien las curvas de incidencia llevan una tendencia ascendente, las tasas de mortalidad por el contrario comenzaron a declinar a partir de la mitad de la década de los 90, hecho este que podría explicarse por las mejoras en la accesibilidad a los programas de cribado y seguimiento endoscópico de los pólipos lo cual permite una detección más precoz de los tumores, así como por los avances terapéuticos conseguidos tanto en las técnicas quirúrgicas como en el desarrollo farmacológico (López-Abente *et al.*, 2010).

En la Región de Murcia en el año 2010 (según los últimos datos publicados por el Registro de tumores de la Dirección General de Salud Pública), 537 hombres y 362 mujeres fueron diagnosticados de un CCR, lo cual supone una tasa de incidencia bruta de 72,5 /100.000 hombres y 49,9 /100.000 en mujeres (Chirlaque *et al.*, 2018).

En la mayoría de los cánceres se observa un incremento de riesgo asociado a la edad. En el caso del CCR esta relación es especialmente evidente, constituyendo la edad por si misma un marcador de riesgo a partir de los 50 años con un incremento estimado de entre 1,5 y 2 veces por cada década. El 92,5% de los casos se diagnostican por encima de los 50 años y el 78% de los casos antes de los 80 años (Viñes *et al.*, 2003).

Según datos de SEER, del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de Norteamérica (NCI) (Howlader *et al.*, 2016), el pico máximo de incidencia se sitúa entre los 65 y 74 años, con una mediana al diagnóstico de 67 años. Según nuestros datos, obtenidos de 642 nuevos casos diagnosticados entre los años 2012-2015 valorados en el Servicio de Hematología y Oncología médica del Hospital Morales Meseguer y Hospital Reina Sofía de Murcia, la mediana de edad al diagnóstico del CCR fue de 69 años (SD:12,8, rango 28-97), (datos no publicados).

Diversos grupos de población presentan un riesgo incrementado de padecer CCR debido a distintos factores como pueden ser la enfermedad inflamatoria intestinal, los antecedentes personales de adenomas y la historia familiar de CCR: aquellos individuos con un familiar de primer grado con CCR tienen un riesgo 2 a 3 veces mayor de padecerlo que la población

general, siendo el número de familiares afectos y la edad precoz de diagnóstico los factores clínicos que más influyen en este incremento del riesgo (Burt *et al.* 2000).

Existe abundante evidencia científica que demuestra el beneficio de implantar programas de cribado de CCR en la población general. Estos programas facilitan la detección de lesiones precancerosas o en estadios iniciales permitiendo reducir la incidencia de CCR y en último término, mejorar las tasas de supervivencia (Mandel *et al.*, 1993; Winawer *et al.*, 2017). Los estudios de análisis de coste-efectividad concluyen que los programas de cribado conllevan años de vida ganados a un coste asumible por los países desarrollados y por tanto se considera que su implantación es una medida eficiente (Lansdorp-Vogelaar, Knudsen and Brenner, 2011). Por todo ello, en los últimos años se están instaurando dichos programas de screening poblacional en algunas comunidades autónomas de nuestro país.

En la Región de Murcia, en el año 2005-2006, se puso en marcha un programa piloto en el Área de salud 6 (Área Vega Media del Segura – H. Morales Meseguer) con una población diana inicial de hombres y mujeres entre 50 y 69 años, empleando como prueba de cribado el test de detección de sangre oculta en heces inmunológico cuantitativo (SOHi) con un protocolo que incluye una periodicidad de dos años y un punto de corte en 100, analizando dos muestras de dos días diferentes y ofreciéndose colonoscopia completa a los casos de test positivo en ambas muestras. Posteriormente el programa se amplió al Área de salud 1 (Murcia/Oeste) y 4 (Noroeste) y de forma escalonada se fue extendiendo al resto, hasta diciembre de 2015 en que ya cubría las 9 áreas de la región aunque con una cobertura desigual, entendiéndose esta como la proporción de personas de esa edad que al menos había sido invitadas a participar una vez en el programa a 31 de diciembre del año estudiado. Los datos de los años 2014 y 2016 que nos fueron aportados por la Consejería de Sanidad quedan reflejados en la tabla 1.

Tabla 1. Cobertura del Programa regional de Screening de cáncer colorrectal en las distintas áreas de salud. Fuente: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.

Áreas de Salud	Población total	Cobertura 2014	%	Cobertura 2016	%
ALTIPLANO	13.327	0	0	1.118	8,4
CARTAGENA	59.797	11.483	19,2	21.904	36,6
LORCA	36.348	5.698	15,7	5.750	15,8
MAR MENOR	19.924	0	0	1.059	5,3
MURCIA/ESTE	43.393	0	0	11.139	25,7
MURCIA/OESTE	54.307	47.127	86,8	48.876	90
NOROESTE	16.751	0	0	3.848	23
VEGA ALTA DEL SEGURA	11.450	11.450	100	6.596	57,6
VEGA MEDIA DEL SEGURA	53.924	36.742	68,1	41.275	76,5
Total Regional	309.221	112.500	36,4	141.563	45,8

Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se estima que entre un 15-20% de los individuos afectados tienen antecedentes familiares de CCR y entre un 3-5% de ellos se deben a un síndrome hereditario conocido de predisposición al cáncer de colon, principalmente formando parte de dos entidades sindrómicas específicas bien definidas: la Poliposis Adenomatosa Familiar y el Cáncer de Colon Hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch (Burt, 2000).

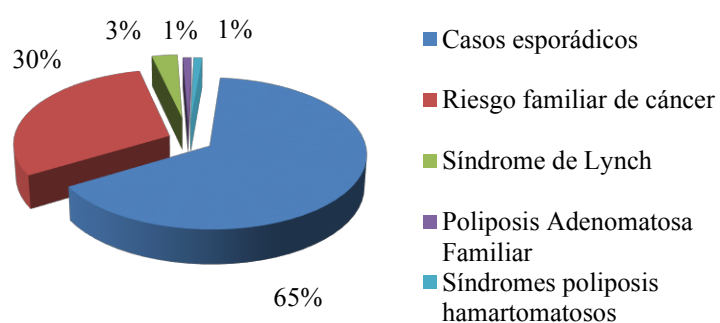


Figura 2. Proporción de casos de cáncer de colon en varios escenarios de riesgos familiares. Modificado de: Burt, R. W. (2000) 'Colon cancer screening.', *Gastroenterology*, 119(3), pp. 837–853.

El síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico (OMIM#120435), es la causa más frecuente de CCR hereditario, representando entre 1 y 3% de los nuevos casos. Sigue un patrón de herencia autosómica dominante y se produce por la existencia de mutaciones germinales en alguno de los genes reparadores de errores post-replicativos del ADN -en inglés *mismatch repair gen* (MMR)-, compuesto principalmente por los siguientes genes: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, y en menor proporción por deleciones en *EPCAM*, que se asocian con hipermetilación de *MSH2*, presentando los portadores de dichas mutaciones un riesgo incrementado de padecer no solo CCR sino también otros tipos de tumores como son: adenocarcinomas de endometrio, estómago, intestino delgado, carcinomas uroteliales de uréter y pelvis renal, cáncer de ovario, carcinoma de vía biliar y páncreas, tumores del SNC (normalmente glioblastomas) y carcinomas de glándulas sebáceas de piel y keratoacantomas en el denominado síndrome de Muir-Torre (Lynch *et al.*, 2009).

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) (OMIM#175100), es una enfermedad genética poco frecuente que afecta aproximadamente a 1:13.500 individuos en EEUU. En el año 2009 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) estimó que la PAF podía afectar a 3-10/100.000 habitantes de la Unión Europea lo cual equivaldría a unos 11.300-37.000 individuos (Bisgaard *et al.*, 1994; Half, Bercovich and Rozen, 2009). El patrón de herencia es autosómico dominante y la manifestación clínica más importante es el desarrollo de cientos a miles de pólipos adenomatosos a lo largo de todo el colon y recto. Como consecuencia de ello, los individuos afectados tienen una probabilidad prácticamente del 100% de desarrollar cáncer colorrectal, con una edad media de diagnóstico de 39 años (Syngal *et al.*, 2015).

Se han descrito otras manifestaciones extracolónicas asociadas a la PAF como son el desarrollo de osteomas múltiples en mandíbula y alteraciones dentarias, la presencia de pólipos en el tracto gastrointestinal superior (TGIS), tumores desmoides, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR), así como lesiones cutáneas benignas tipo quistes epidérmicos o fibromas, junto con un incremento del riesgo de desarrollar otros tumores como pueden ser el adenocarcinoma de páncreas y vías biliares, el carcinoma papilar de tiroides, tumores del SNC (normalmente meduloblastomas), adenocarcinomas gástricos y hepatoblastomas en niños (Lynch and de la Chapelle, 2003).

La presencia de mutaciones inactivadoras en el gen *APC* son las responsables de la PAF. En aproximadamente el 75-80% de los casos los individuos afectados heredan un alelo de *APC* mutado de uno de sus progenitores también afectado. En el 20-25% restante la mutación surge

de novo en la línea germinal paterna o materna o bien durante el desarrollo embrionario, lo que puede dar lugar a casos de mosaicismo somático para esta mutación. Por otra parte, en el 75-90% de los CCR esporádicos se identifican mutaciones somáticas en *APC* (Miyoshi *et al.*, 1992).

Hasta el momento se han descrito más de 1000 mutaciones germinales en *APC* y la práctica totalidad de ellas generan un codón de parada prematuro que da lugar a la síntesis de una proteína APC truncada. Las mutaciones se distribuyen principalmente sobre la mitad 5' del gen, con 2 *hotspot* o puntos calientes situados en los codones 1061 y 1309 que acumulan respectivamente el 8% y el 20% de las mismas.

Por lo que respecta a los tumores esporádicos, se observa una mayor frecuencia de mutaciones somáticas en una región denominada "mutation cluster region" (MCR) situada entre los codones 1286 y 1514 (Miyoshi *et al.*, 1992). La mayoría de las mutaciones tanto germinales como somáticas son de tipo *nonsense* (30%) o *frameshift* (68%) (Bérout and Soussi, 1996).

De forma general se considera que la PAF es la responsable de menos del 1% del total de casos de CCR diagnosticados. Esta aportación ha ido progresivamente en declive como consecuencia de la implantación de las técnicas de detección precoz con seguimiento endoscópico y la generalización de las cirugías preventivas en los portadores. Por otra parte, la "agresividad" de la enfermedad en su forma clásica limita drásticamente el número de descendientes en las familias portadoras. Este efecto selectivo negativo o selección purificadora se ve compensado por una tasa relativamente elevada de mutaciones *de novo*. Los pacientes con mutaciones *de novo* al no tener historia familiar positiva, se diagnostican normalmente más tarde, tras la aparición de alguna sintomatología colónica de sospecha.

Existe una forma atenuada de PAF (PAFA) (OMIM#175100) que se caracteriza por el desarrollo de un menor número de pólipos, generalmente menos de 100 antes de los 30 años, y un retraso de entre 10 y 20 años en la edad media de diagnóstico del CCR. Por otra parte, aunque los pólipos duodenales y gástricos no son raros en esta variante de la enfermedad, en general los rasgos extracolónicos son menos frecuentes que en la forma clásica (Knudsen, Bisgaard and Bülow, 2003).

Se conocen otras patologías hereditarias asociadas al desarrollo de pólipos adenomatosos, que en conjunto representan menos de un 1% de los casos de CCR diagnosticados, como son:

1. La Poliposis Adenomatosa Familiar 2 (PAF2), debida a mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* (MAP, OMIM #608456) caracterizada por un riesgo incrementado de cáncer de colon con edad de diagnóstico precoz (menor de 50 años) y normalmente con un número limitado de pólipos, similar a lo que ocurre en la variante atenuada de PAF (Jones, 2002; Sieber *et al.*, 2003; Sampson *et al.*, 2003).
2. La poliposis asociada a mutaciones monoalélicas en los genes *POLE* y *POLD1*, (PAPP, OMIM #615083 y OMIM #612591) que forman parte de la vía de los genes reparadores MMR y sigue un patrón de herencia dominante. Los portadores muestran alta susceptibilidad a desarrollar múltiples adenomas y CCR a edades tempranas, así como un riesgo incrementado de cáncer de endometrio, mama, tumores cerebrales y adenomas/carcinomas de duodeno, entre otros (Palles *et al.*, 2013; Elsayed *et al.*, 2015; Bellido *et al.*, 2016).
3. Más recientemente se han identificado mutaciones germinales en el gen *NTHL1* en el cromosoma 16p13 que provocan un fenotipo con aparición de múltiples adenomas colónicos con herencia autosómica recesiva (denominada Poliposis Adenomatosa Familiar-3 (PAF3)(OMIM #616415), con incremento del riesgo de CCR y una probable asociación al desarrollo de otros tumores a edad media o más tardía, como cáncer de endometrio, duodeno o basaliomas de la piel, si bien este hecho aún no está bien estudiado (Weren *et al.*, 2015).
4. Por último, debemos citar otras patologías hereditarias que cursan con el desarrollo de pólipos hamartomatosos en las que también existe un incremento del riesgo de CCR como son el síndrome de Peutz-Jeghers (OMIM #175200), la poliposis familiar juvenil (OMIM #174900) o el síndrome de Cowden (OMIM #158350).

1. El GEN APC: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

El gen *APC* (*Adenomatous polyposis coli*, NM_000038.3) se localiza citogenéticamente en la banda q21 del cromosoma 5 (5q21), está compuesto por 15 exones con 8.532 pares de bases que codifican 2.843 aminoácidos. El exón 15 es el de mayor longitud y representa más de las tres cuartas partes de la región codificadora. La proteína APC resultante es notablemente hidrofóbica y tiene una masa molecular de 311,8 kDa.; se expresa en las células epiteliales y mesenquimales de numerosos órganos fetales y de adulto, como por ejemplo en las criptas y en

la superficie luminal del colon, localizándose en el citoplasma asociada al citoesqueleto y a la membrana celular.

La proteína APC posee diversos dominios (Figura 3) y ejerce múltiples funciones; entre los primeros destacan:

- Un dominio de oligomerización, localizado en la región amino terminal y formado por una secuencia repetitiva de 7 aminoácidos hidrofóbicos e hidrofílicos (heptámero) que participan en la formación de homodímeros (Spirio *et al.*, 1993). La existencia de este dominio ha permitido a diversos autores especular con la posibilidad de un efecto dominante negativo ejercido por las proteínas APC codificadas por los alelos mutados. Estas proteínas truncadas podrían, en teoría, dimerizar entre ellas o con proteínas *wild type*, reduciendo la actividad antitumoral de estas últimas (Cottrell *et al.*, 1992; L.-K. Su *et al.*, 1993).
- Una región armadillo compuesta por 7 secuencias repetitivas de alrededor de 40 aminoácidos que muestra una elevada homología con una región similar en la β -catenina y con su homólogo en *Drosophila*. Este dominio está altamente conservado y, en el caso de APC, se ha demostrado su capacidad de unión a la subunidad reguladora B56 de la proteína fosfatasa 2A (PP2A) (Seeling *et al.*, 1999), enzima que también se une a la axina a través de su subunidad catalítica (Hsu, Zeng and Costantini, 1999).
- Una región de 15 aminoácidos repetida 3 veces entre las posiciones 1.020 y 1.169, que son sitios de unión a la β -catenina dependientes de su fosforilación por la glicogeno-sintasa-kinasa-3 β (GSK3 β).
- Una región de 20 aminoácidos (20AA) que se repiten 7 veces entre los residuos 1.262 y 2.030, que son sitios de unión y degradación de la β -catenina. Al igual que sucede con la región anterior, la unión es dependiente de fosforilación mediante la GSK3 β . El primero de estos dominios (20AAR1) es necesario para la unión de la proteína APC con la β -catenina, mientras que el tercer dominio (20AAR3) es imprescindible para la correcta regulación de los niveles de β -catenina (Rubinfeld *et al.*, 1997). Por su parte, el segundo dominio (20AAR2) parece ser inactivo e incapaz de unirse a la β -catenina (Kohler *et al.*, 2008). Diversos estudios sugieren que es necesaria la presencia de al menos 3 de estas repeticiones para la correcta

regulación de los niveles de β -catenina citoplasmática (Rubinfeld *et al.*, 1997). La MCR descrita en los CCR esporádicos abarca las 3 primeras repeticiones de 20AA y la mayoría de las proteínas sintetizadas por los alelos mutados están truncadas perdiendo al menos 5 de estas repeticiones. Algunos investigadores han propuesto la hipótesis de que la pérdida parcial de esta región de unión y degradación de la β -catenina es un suceso necesario para el completo desarrollo del proceso tumoral (Polakis, 1997).

- Un dominio básico localizado en la región carboxi-terminal, entre los residuos 2.200 a 2.400, caracterizado por una alta proporción de los aminoácidos básicos arginina y lisina, así como de prolina. Diversas observaciones sugieren que esta región podría servir de zona de unión a microtúbulos (Fearnhead, Britton and Bodmer, 2001) y de hecho existen estudios *in vitro* que demuestran que el extremo C-terminal de APC se une a microtúbulos y estimula la polimerización de la tubulina (Munemitsu *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 1994; Rubinfeld *et al.*, 1997). Las proteínas APC truncadas raramente retienen esta región.
- La región C-terminal contiene también un dominio de unión a la proteína EB1 (End-Binding protein 1). Esta proteína se encuentra estrechamente asociada con los centrómeros cromosómicos, el huso acromático y los extremos (+) de los microtúbulos durante todas las fases del ciclo celular (Berrueta *et al.*, 1998; Morrison *et al.*, 1998; Juwana *et al.*, 1999), lo que permite relacionar a la proteína APC con el proceso de segregación cromosómica. Es interesante destacar aquí que la aneuploidía es un rasgo característico de los CCR y que la mayoría de estos son portadores de mutaciones en APC que resultan en la síntesis de proteínas truncadas que pierden este dominio.
- Por último, el extremo carboxilo de APC contiene un dominio de unión a la proteína HDLG. Esta unión es abolida por la delección de los últimos 72 aminoácidos de la proteína APC. Existen estudios que indican que la sobreexpresión de APC impide la progresión del ciclo celular desde la fase G0/G1 hasta la fase S (Baeg *et al.*, 1995) y hay evidencias que sugieren que el complejo APC-HDLG es responsable de este efecto (Ishidate *et al.*, 2000).

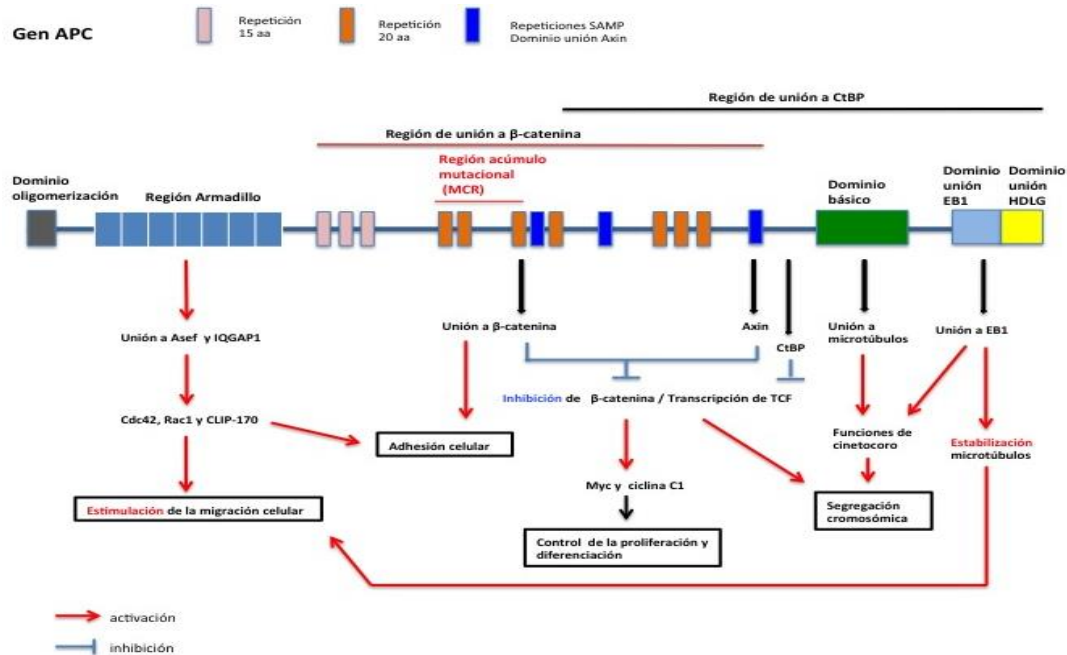


Figura 3. Dominios de la proteína APC y sus funciones. *Modificado de: Aoki, K. & Taketo, M.M. (2007) 'Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene.' Journal of Cell Science, 120 (Pt 19), pp. 3327-3335.*

A continuación se describen las principales funciones conocidas de la proteína APC:

- Actúa como regulador negativo de los niveles de β-catenina (proteína que interviene en el sistema de adhesión celular junto con la E-cadherina y la α-catenina), y como factor de transcripción junto a TCF-4 en la vía de señalización *WNT*. Evitando la acumulación de β-catenina y su entrada al núcleo celular, APC regula la expresión de genes implicados en el control de la mitosis, la proliferación celular y la apoptosis (Miller *et al.*, 1999).
- Participa en el montaje y reorganización de la red de microtúbulos, un proceso íntimamente unido a la organización del citoesqueleto y por ello a los mecanismos de migración, adhesión y división celular (Munemitsu *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 1994).
- Participa en la unión microtúbulo-cinetocoro por lo que podría estar implicada en la correcta segregación de los cromosomas durante la división celular (Berrueta *et al.*, 1998; Morrison *et al.*, 1998; Juwana *et al.*, 1999).
- Regula el proceso de adhesión celular controlando los niveles de la β-catenina y la E-cadherina (Aoki and Taketo, 2007).

- Interviene en la regulación de la polaridad y la migración celular (Aoki and Taketo, 2007).

APC es un gen que actúa como supresor de tumores (GST) y es necesaria la inactivación de ambos alelos para que se inicie el desarrollo tumoral. En los tumores esporádicos, esta inactivación es consecuencia de la sucesiva aparición de mutaciones somáticas sobre cada uno de los alelos del gen en la misma célula o en células del mismo linaje. En la forma hereditaria (PAF), todas las células son portadoras de un alelo mutado y el inicio del desarrollo del adenoma es consecuencia de la pérdida somática del alelo *wild type* del gen. Este segundo suceso (segundo “*hit*” según la hipótesis de Knudson) tiene lugar en alguna de las células precursoras del enterocito, probablemente en alguna de las células madre de tejido situadas en el fondo de las criptas colónicas.

Sin embargo, diversas evidencias indican que *APC* no se comporta como un GST típico. Estudios realizados en adenomas desarrollados en individuos afectados de PAF, demuestran la existencia de una interdependencia entre las posiciones en que se localizan las mutaciones heredadas y aquellas en las que surgen posteriormente las somáticas (Lamlum *et al.*, 1999). Esta relación posicional entre las mutaciones heredadas y las somáticas sugiere que las proteínas truncadas producidas por los alelos mutados heredados mantienen funcionales alguno o algunos de los dominios conservados en las mismas. La actividad de estos dominios conservados condicionaría el tipo de mutación que ha de surgir en el alelo *wild type* para crear un entorno favorable a la proliferación tumoral.

La actividad de *APC* como GST parece estar basada en su capacidad de regular la función de factor de transcripción de la β -catenina (Korinek *et al.*, 1997; Morin *et al.*, 1997). La β -catenina puede asociarse con miembros de la familia de proteínas de unión al ADN Tcf/Lef, formando complejos de transcripción específicos de secuencia (Behrens *et al.*, 1996; Molenaar *et al.*, 1996). En ausencia de ligando WNT externo, *APC* se asocia con la glicógeno sintetasa kinasa-3 β (GSK3 β), la axina y la casein kinasa 1 (CK1) formando un complejo que promueve la degradación de la β -catenina (Munemitsu *et al.*, 1995; Rubinfeld *et al.*, 1996). La identificación, tanto en humanos como en ratas, de tumores colorrectales que no tienen mutaciones en *APC* pero que expresan variantes mutantes de β -catenina resistentes a la degradación mediada por *APC* sustentan la hipótesis de que esta ejerce su función de GST a través de su actividad como

regulador de la transcripción mediada por la β -catenina (Morin *et al.*, 1997; Dashwood *et al.*, 1998).

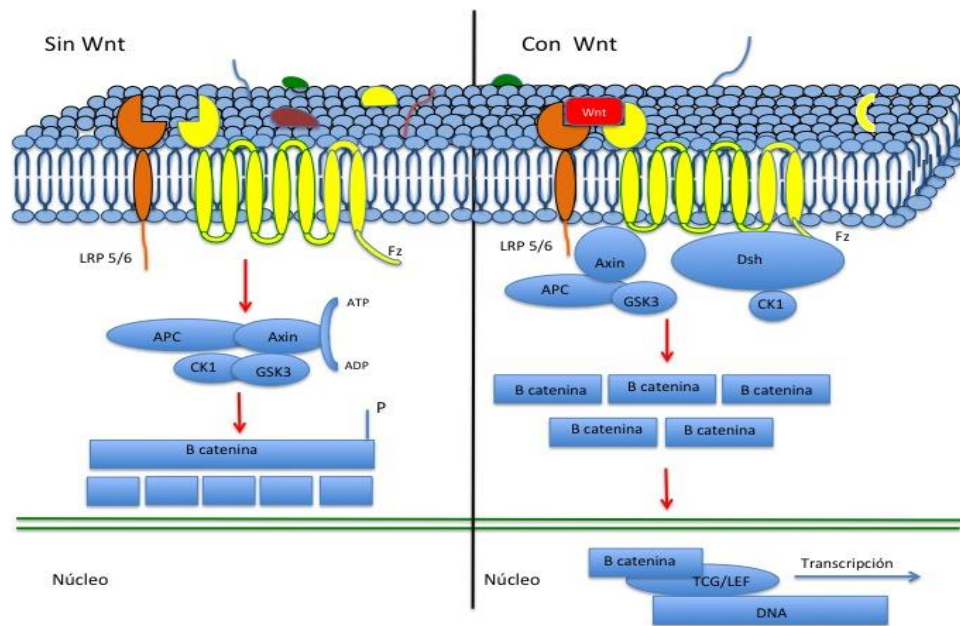


Figura 4. Mecanismo de acción de APC.

Entre los diversos dominios existentes en la proteína APC, parecen ser algunas de las repeticiones de 20 aminoácidos (20AA) las que ejercen un efecto selectivo en la evolución tumoral. En la proteína intacta existen 7 de estos dominios, sin embargo en el tumor la presión selectiva conduce a la pérdida de la mayoría de los mismos, conservándose solamente entre uno y tres de estos, considerando las proteínas anómalas sintetizadas por ambos alelos mutados (Albuquerque *et al.*, 2002). De forma que, si la mutación germinal genera un codón de parada prematuro antes del codón 1285, lo que implica la síntesis de una proteína sin ningún dominio 20AA intacto, la mutación somática en el alelo “sano” suele crear un codón de parada localizado más allá del codón 1285 y más frecuentemente pasado el codón 1378, lo que supone la síntesis de una proteína APC con 1, 2 o 3 dominios 20AA. Por el contrario, si la mutación germinal supone la creación de un codón de parada entre los codones 1285 y 1378, lo que implica la síntesis de una proteína con 1 dominio 20AA, el alelo “sano” suele sufrir una pérdida de heterocigosidad por recombinación mitótica o, menos frecuentemente una mutación puntual que genera un codón de parada antes del codón 1285. Por último, si la mutación germinal produce un codón de parada más allá del codón 1378, dejando intactos al menos 2 dominios 20AA en la proteína, en el alelo “sano” suele aparecer una mutación puntual que implica un codón de parada

antes de la posición 1285 ó, menos frecuentemente, puede sufrir pérdida de heterocigosidad por recombinación mitótica (Lamlum *et al.*, 1999; Albuquerque *et al.*, 2002) (Figura 5). Una interrelación similar se ha observado entre las mutaciones somáticas que afectan a APC en los CCR esporádicos (Rowan *et al.*, 2000).

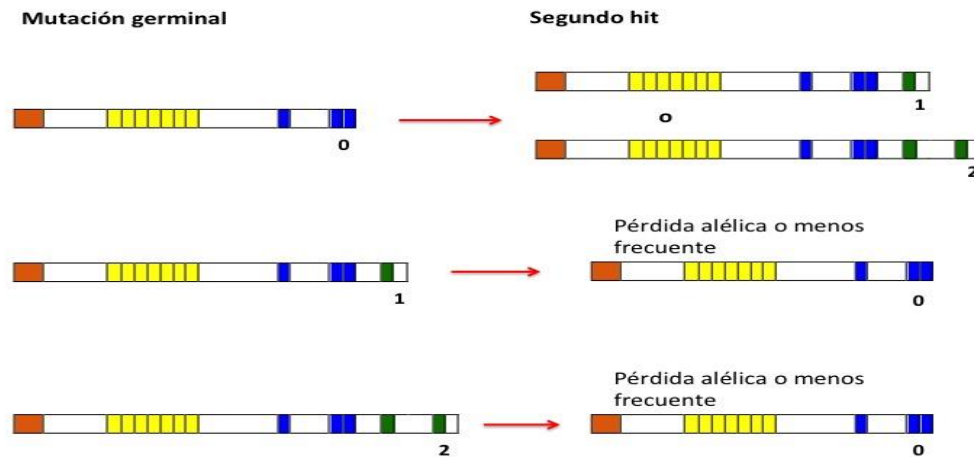


Figura 5. Gráfico que muestra como la posición y el tipo de segundo-hit en los pólipos de PAF son dependientes de la localización de la mutación germinal. Tomado de: Albuquerque C, et al. (2002) 'The 'just-right' signaling model: APC somatic mutations are selected based on a specific level of activation of the beta-catenin signaling cascade.' *Human Molecular Genetics* ,11(13), pp.1549-60.

Esta restricción en el proceso mutacional hace suponer que para un óptimo desarrollo, la célula tumoral necesita mantener una cierta regulación de los niveles de β -catenina citoplasmática, lo que se ha denominado como el "*just-right level*" (Albuquerque *et al.*, 2002).

2. RELACIÓN GENOTIPO/FENOTIPO

Frecuentemente se ha establecido una correlación entre el desarrollo de las diversas manifestaciones clínicas de la PAF con la posición de la mutación heredada en el gen APC. Las formas de poliposis más severas, con más de 5.000 pólipos colorrectales, se suelen observar en pacientes con mutaciones heredadas entre los codones 1250 y 1464 (Nagase *et al.*, 1992), aunque algunos pacientes con fenotipos similares son portadores de mutación en el codón 233 del exón 6 (Nugent *et al.*, 1994) y en los codones 486 y 499 del exón 11 (Eccles *et al.*, 1997). Las mutaciones heredadas en el codón 1309 y en la región 3' adyacente a este se asocia con un inicio precoz de la patología y un fenotipo particularmente severo (Caspari *et al.*, 1994; Gayther *et al.*, 1994).

Por otra parte, la hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina (HCEPR) sólo se observa en aquellos individuos portadores de mutación entre los codones 457 y 1444 (Olschwang *et al.*, 1993; Bunyan *et al.*, 1995; Caspari *et al.*, 1995); mientras que los tumores desmoides aparecen en individuos portadores de mutaciones entre los codones 1403 y 1578 (Caspari *et al.*, 1995; Davies *et al.*, 1995), aunque también se han descrito en pacientes con mutaciones situadas en posiciones 5' respecto de esta región (Nugent *et al.*, 1994). Las manifestaciones extra-colónicas son más comunes en los individuos con mutaciones entre los codones 1445 y 1578 (Davies *et al.*, 1995) y entre los codones 1395 y 1493 (Wallis *et al.*, 1999). Por último, como se ha comentado anteriormente, se ha descrito una forma atenuada de PAF (PAFA) asociada a la herencia de mutaciones situadas en los extremos 5' y 3' del gen (Dobbie *et al.* 1994; Wallis *et al.* 1994; Soravia *et al.* 1998; Friedl *et al.* 1996) y en una región de *splicing* alternativo situado en el exón 9 (van der Luijt *et al.*, 1995; Soravia *et al.*, 1998; Young *et al.*, 1998).

Si la PAF clásica ha sido definida como una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia autosómico dominante y caracterizada por el desarrollo de más de 100 pólipos adenomatosos durante la adolescencia y la juventud (Bussey, 1975), la PAFA es una variante de esta enfermedad en la que los individuos afectados desarrollan menos de 100 adenomas (Leppert M and R, 1990; Lynch *et al.*, 1992; Spirio *et al.*, 1992), el desarrollo de la poliposis se retrasa entre 20 y 25 años respecto de la forma clásica y el diagnóstico de CCR (aunque siga siendo más precoz que el esporádico), se retrasa entre 10 y 20 años. El riesgo de CCR en la PAFA no está claramente definido pero se acepta que, aun siendo elevado, es menor que en las formas

clásicas. Por lo que respecta a las manifestaciones extracolónicas, son frecuentes los pólipos de estómago y duodenales, y además se ha observado un riesgo incrementado de cáncer papilar de tiroides (Truta *et al.*, 2003; Burt *et al.*, 2004). Sin embargo, son raros los tumores desmoides y la HCEPR (Knudsen, Bisgaard and Bülow, 2003; Burt *et al.*, 2004). No obstante, a pesar de todo lo anterior, existe una gran variabilidad fenotípica incluso entre individuos afectados dentro de una misma familia (Giardiello *et al.*, 1994; Burt *et al.*, 2004).

Relación Genotipo/Fenotipo en la PAF: Base Molecular.

No hay, por el momento, un modelo generalmente aceptado que permita explicar la correlación genotipo-fenotipo observada en la PAF. Inicialmente, dada la existencia de un supuesto dominio de dimerización en el extremo 5' de la proteína, se especuló con la posibilidad de que la proteína truncada codificada por el alelo mutado heredado ejerciera un efecto "dominante negativo" al formar dímeros no funcionales con la proteína normal (L.K. Su *et al.* 1993). En este caso, las diferencias en la capacidad de formar dímeros de las proteínas mutadas y la variable estabilidad de estos dímeros *wild type*/mutado estarían en el origen de las variaciones en la expresión fenotípica del síndrome (L. K. Su *et al.*, 1993). Sin embargo, la constatación de que la herencia de un cromosomas 5 con pérdida completa del gen *APC* tiene como consecuencia el desarrollo de la forma clásica de PAF, es difícilmente compatible con el citado efecto negativo ejercido por la proteína mutada (Sieber *et al.*, 2002).

Tabla 2. Severidad de la PAF y localización de la mutación

Fenotipo	Codón n°.	Autor, año
Profuso	1250–1464 1250–1311 1309–1324 1309	Nagase, 1992; Bertario, 2003 Enomoto, 2000 Ficari, 2000 Caspari, 1994; Gebert, 1999; Friedl, 2001; Bertario, 2003
Intermedio	157–1416 170–1578 (excepto 1309) 179–625 181–1110 208–232 213–1249 414–423 437–1114 491–1028 1347–1474 1465–1597 1465 1556	Walon, 1997 Friedl, 2001 Giardiello, 1997 Enomoto, 2000 Ficari, 2000 Nagase, 1992; Bertario, 2003 Gebert, 1999 Ficari, 2000 Michils, 2002 Michils, 2002 Nagase, 1992; Bertario, 2003 Enomoto, 2000 Ficari, 2000
Atenuado	Exones 3 y 4, 141–177 5_158 5_168 157–175 139–156 Exón 4 438–469 Exón 9 398 386 363 367 332 1556–1627 1860–1862 1979 2644 2047 1596–2557	Spirio, 1993 Giardiello, 1997 Soravia, 1998 Enomoto, 2000 Friedl, 2001 Moisio, 2002 Spirio, 1993 vd Luijt, 1995; Soravia, 1998 Young, 1998 Gebert, 1999 Rozen, 1999 Ficari, 2000 Friedl, 2001 Walon, 1997 vd Luijt, 1996 Brensinger, 1998 Brensinger, 1998 Soravia, 1998 Friedl, 2001

Tomado de: Nieuwenhuis M.H. *et al.* (2007) 'Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature.' *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 61, pp. 153–161.

La interrelación descrita anteriormente entre las localizaciones de las mutaciones que afectan a cada uno de los alelos de *APC* respecto a los dominios de unión y degradación de la β -catenina (dominios 20AA), puede explicar en cierta medida, la relación observada entre el genotipo y el fenotipo colónico en la PAF. Los individuos que heredan un alelo de *APC* con una mutación que da lugar a una proteína truncada entre el primer y el segundo dominio 20AA (codones 1285 al

1378) desarrollan un fenotipo colorrectal especialmente agresivo, con miles de adenomas, debido a que la vía mediante la cual se produce la alteración del alelo *wild type* es decir, la pérdida de heterocigosidad por recombinación mitótica, es un fenómeno que sucede con frecuencia y por tanto, son muchas las criptas que se ven afectadas por la mutación de ambos alelos del gen. Por el contrario, cuando la mutación heredada da lugar a una proteína truncada antes del primer dominio 20AA o después del segundo o tercer dominio 20AA, en el alelo *wild type* debe surgir una mutación puntual que produzca una proteína truncada entre el primer y el segundo dominio 20AA en el primer caso, o antes del primer dominio en el segundo caso; este es un suceso mucho menos probable que la recombinación mitótica y como consecuencia de ello da lugar a un número de pólipos menos abundante.

Relación Genotipo/Fenotipo en la PAFA: Base Molecular.

Por lo que respecta a las mutaciones en el extremo 5' del gen, existen datos experimentales que demuestran que los alelos de *APC* portadores de estas mutaciones pueden sintetizar cierta cantidad de proteína funcional capaz de regular la actividad de la β -catenina, debido a la existencia de un segundo origen de traducción localizado en el exón 5 (codón 184) (Heppner Goss *et al.*, 2002).

Es posible que, debido a la menor eficiencia de este inicio de traducción alternativo y quizás también a la reducción de la vida media de estas proteínas a las que les falta el extremo N-terminal, la cantidad de proteína producida por el alelo heredado esté por debajo de un determinado umbral. Además, hay que tener en cuenta que estos ARNs mensajeros portadores de codones prematuros de parada son específicamente reconocidos y degradados, con una eficiencia variable, por parte del sistema NMD (*nonsense-mediated mRNA decay*) (Maquat, 2004). En estas condiciones, la mutación somática del alelo normal llevaría a una situación de haploinsuficiencia que impulsaría la expansión clonal de la célula madre afectada y la proliferación de su estirpe. Esta proliferación inicial sería hiperplásica y no tumoral o displásica ya que la proteína sintetizada por el alelo portador de la mutación heredada sería suficiente para mantener un cierto control sobre la proliferación celular.

La necesidad de una segunda mutación somática sobre el alelo mutado heredado, explicaría el menor número y la aparición más tardía de los adenomas que caracteriza a la forma atenuada de la enfermedad.

El caso de las mutaciones en el exón 9 asociadas al desarrollo de un fenotipo atenuado resulta especialmente interesante. Estas variantes se localizan en una región del exón que está afectada por un proceso de *splicing* alternativo entre los codones 312 y 412 (ambos incluidos). Este *splicing* alternativo da lugar a un ARN mensajero en el cual la última base del extremo 3' del exón 8 se une a la base situada en la posición 304 del exón 9 "normal" (exón 9A). Esto implica la pérdida de 101 aminoácidos, los codificados por las 303 primeras bases del exón, en la proteína sintetizada, manteniendo el marco de lectura y por tanto la composición de aminoácidos del resto de la proteína.

Las células normales producen ambos tipos de ARNs mensajeros, sin embargo, las células portadoras de mutaciones *nonsense* en el extremo 5' del exón 9 sólo sintetizan el ARN mensajero alternativo. En este caso, igual que ocurría con las mutaciones en el extremo 5', el alelo mutado heredado es capaz de producir una cierta cantidad de proteína APC funcional.

Las mutaciones en el extremo 3' también se asocian al desarrollo de la forma atenuada de la enfermedad (Friedl *et al.*, 1996; van der Luijt *et al.*, 1996). Estas mutaciones se localizan más allá del codón 1580 y permitirían la síntesis de una proteína APC que conserva al menos los 3 primeros dominios de 20AA. Sin embargo, los análisis mediante *western blot* son incapaces de detectar estas proteínas truncadas (van der Luijt *et al.*, 1996), lo que podría significar que las mismas son más inestables que las *wild type* y por tanto menos abundantes.

En resumen, las mutaciones en las regiones 5', 3' y en el exón 9 del gen asociadas a la PAFA, parecen tener en común el permitir la síntesis de proteína completamente funcional pero en cantidades limitadas. En estos casos, para conseguir el nivel óptimo de regulación de la β -catenina necesario para el desarrollo tumoral, no es suficiente con la mutación somática del alelo *wild type*, sino que es necesario que ocurra una segunda mutación somática sobre el alelo mutado heredado. La necesidad de esta segunda mutación somática haría que el conjunto de sucesos necesarios fuera más improbable y por tanto se desarrollen menos pólipos y además lo hagan a edades más tardías.

Consecuente con esta hipótesis es la elevada frecuencia con que se detecta una segunda mutación somática (tercer *hit*) en los tumores de individuos afectados por la PAF atenuada. Esta tercera mutación, que generalmente tiene como diana al alelo que se hereda mutado, sería consecuencia de la presión selectiva en favor de la eliminación de la actividad residual del mismo y la adquisición de un genotipo más favorable para el desarrollo final del tumor.

3. VARIANTES MISSENSE EN APC

Aunque casi todas las mutaciones identificadas en el gen APC en individuos afectados por las formas familiares de poliposis (PAF o PAFA) tienen como resultado la síntesis de una proteína truncada, diversas investigaciones han asociado la presencia de ciertas mutaciones que suponen un cambio de aminoácido en la proteína APC (mutaciones missense) con un incremento del riesgo de desarrollar pólipos y CCR. Entre estas destacan las variantes I1307K y E1317Q, que han sido consideradas mutaciones patológicas con baja penetrancia y expresividad variable (Frayling *et al.*, 1998).

La mutación I1307K es consecuencia de la transición de una timina a una adenina en la posición 3.920 (c.3920T>A) en la secuencia del gen, lo que genera una serie de 8 adeninas consecutivas (A)₈. Esta variante es especialmente común en población judía de ascendencia askenazí, entre los cuales llega a alcanzar una frecuencia del 6%; aunque también se ha observado en judíos sefardíes con una frecuencia del 1-2% e incluso en población de ascendencia árabe. La edad de origen de la misma se ha estimado, midiendo la pérdida de ligamiento de diversos marcadores polimórficos y el locus donde se encuentra APC (Risch *et al.*, 1995), entre los 2.200 y los 2.950 años (Niell *et al.*, 2003).

El riesgo relativo de poliposis múltiple y CCR entre los portadores de esta variante es de 1,5 a 2 veces superior al de la población general y se estima que podría ser responsable de hasta un 5% de los casos de CCR diagnosticados en judíos askenazíes. La hipótesis más ampliamente aceptada es que este incremento de riesgo es consecuencia de la rápida acumulación de mutaciones somáticas en la región poli-A generada por la transición genética, debido a la inestabilidad inherente a estas secuencias repetitivas (microsatélites) durante la replicación del ADN (*slippage*) (Laken *et al.*, 1997).

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo con la hipótesis de la hiper-mutabilidad de esta secuencia, ya que solo entre el 26 y el 55% de los tumores desarrollados por los portadores de la variante c.3920T>A se han observado mutaciones somáticas en la misma (Gryfe *et al.*, 1998; Niell *et al.*, 2003). Incluso hay autores que han puesto en duda su carácter patológico, debido a lo contradictorio que resulta el hecho de su elevada frecuencia en un determinado grupo étnico, dada la desventaja selectiva que supone ser portador de un alelo dominante que otorga una mayor predisposición al desarrollo temprano de tumores (Sieber *et al.*, 2003). Otros

investigadores, sin embargo, defienden el papel desempeñado por la deriva genética en comunidades relativamente aisladas que han atravesado situaciones de “cuello de botella” y apuntan a un “efecto fundador” como la principal causa de la elevada prevalencia de esta variante en la comunidad askenazí (Niell *et al.*, 2003).

Como alternativas a la hipótesis de la creación de una región hipermutable, algunos autores han propuesto la idea de que esta variante podría estar en desequilibrio de ligamiento con alguna otra mutación no identificada, causante directa del desarrollo de los adenomas en todos o en la mayoría de los portadores afectados. Otra opción sería que, por causas no especificadas, algunos de los portadores de la variante c.3920T>A tendrían una mayor tendencia a la acumulación de mutaciones somáticas en la secuencia poli-A generada (Zauber *et al.*, 2014).

Por lo que respecta a la mutación E1317Q, se trata de una variante poco frecuente en la población general, que algunos estudios han asociado con el desarrollo de poliposis múltiple y CCR con un odds ratio de 11,17 (95% CI = 2,30-54,3; $p < 0,001$); estando presente en hasta un 4% de los casos afectados en las series analizadas (Lamlum *et al.*, 2000). El efecto de la mutación sobre la proteína APC no ha sido claramente descrito, pero se ha especulado con una posible alteración de la estructura de la misma que afectaría a su función, ya que se localiza entre los dos primeros dominios de 20AA de unión y degradación de la β -catenina. Otra posibilidad es que el cambio de nucleótido altere la estabilidad o el proceso de *splicing* del ARNm, aunque nada de esto ha sido demostrado. Por otra parte, la asociación de la variante E1317Q con un incremento de riesgo de poliposis o CCR no ha sido confirmada por otros grupos (Hahnloser *et al.*, 2003) e incluso existen estudios que ponen en duda el carácter patológico de la misma (Rozek, Rennert and Gruber, 2006).

1. EFECTO FUNDADOR

En genética de poblaciones, se habla de efecto fundador para describir la creación de una nueva población a partir de uno o unos pocos individuos fundacionales. En estas circunstancias, la población generada muestra elevada homogeneidad y falta de variabilidad genética respecto a otras poblaciones de la misma especie, fruto de su origen sesgado.

Las condiciones que desencadenan el efecto fundador pueden darse, por ejemplo, durante el proceso de colonización de nuevos territorios o tras una situación de “cuello de botella” en una población inicialmente diversa. Una consecuencia del efecto fundador es la aparición de diferencias en las frecuencias alélicas entre la población recientemente surgida y la población de origen. Consecuencia de este efecto fundador es, por ejemplo, la elevada frecuencia de la enfermedad de Huntington entre la comunidad *afrikáner* sudafricana. Esta población es descendiente de un número limitado de colonos de origen holandés que, al no mezclarse con la población local, creció de forma endogámica. La frecuencia del alelo causante de la enfermedad entre los colonos iniciales debió ser, por azar, mayor que la existente en la población holandesa originaria y es esta frecuencia incrementada la que ha quedado establecida en la población colonial como consecuencia de la deriva genética.

Otro ejemplo de efecto fundador es el observado en la mutación missense I1307K del gen *APC*. Esta variante que, como se comentó anteriormente, se asocia a un incremento de riesgo de desarrollar poliposis y CCR de alrededor de 1,5 a 2 veces respecto de la población general, se encuentra en algo más del 6% de la población judía de origen askenazí y en menor proporción entre judíos sefardíes y población de origen árabe, estando prácticamente ausente en otras poblaciones humanas. Se estima que el antecesor común más reciente (ACMR) de los actuales portadores de esta variante genética existió hace entre 2.200 y 2.950 años (Niell *et al.*, 2003). Esta datación sitúa el origen de la mutación en una ventana temporal que abarcaría la primera y la segunda diáspora judía, causadas por las invasiones asirias y babilónicas en los años 733 y 586 a. de C. respectivamente.

Se denominan askenazíes a los judíos que se asentaron en Europa central y oriental alrededor del siglo X. Su procedencia se ha localizado en torno a alguno de los países europeos del Mediterráneo, probablemente la actual Italia (Barnavi and Opatowski, 2002). El número de los primeros colonos debió ser muy escaso, hasta el punto de que hay estudios basados en el

análisis del ADN mitocondrial que concluyen que, prácticamente la mitad de los judíos askenazíes actuales (unos 8 millones) podrían ser descendientes de sólo cuatro mujeres (Behar *et al.*, 2006). Esta escasa población inicial experimentó un rápido crecimiento demográfico, caracterizado por una muy elevada endogamia y la sucesión de diversos cuellos de botella poblacionales (Laken *et al.*, 1997; Ostrer, 2001; Behar *et al.*, 2004)

Dado que el origen del alelo I1307K es muy anterior al proceso migratorio que dio lugar a la población askenazí, no es de extrañar que esta se encuentre también en poblaciones judías sefarditas e incluso árabes. La elevada frecuencia con que se observa este alelo entre los askenazíes actuales, se explica como consecuencia del desequilibrio en la frecuencia de la mutación entre los escasos individuos fundadores que dieron lugar a esta población centro europea (Niell *et al.*, 2003). Este marcado efecto fundador es también la causa de la presencia de numerosos alelos que condicionan una mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades hereditarias recesivas, en general poco frecuente en otras poblaciones, que se da entre los judíos askenazíes; entre otras cabe citar por ejemplo la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Gaucher o la distonía de torsión.

La persistencia durante tanto tiempo del efecto fundador en una patología que muestra un patrón de herencia dominante ha sido posible por lo atenuado del fenotipo asociado a la mutación I1307K. Sin embargo, difícilmente se observa este fenómeno en el caso de la PAF clásica, debido al profundo impacto negativo que ejerce la enfermedad sobre la capacidad de tener descendencia en los individuos afectados (selección purificadora), lo que se traduce en familias de pequeño tamaño. Por ejemplo, solo se ha descrito un caso de efecto fundador en una mutación que desencadena el fenotipo clásico de la enfermedad y en este solo parece afectar a 5 familias con un origen común reciente en las Islas Baleares (González *et al.*, 2005). En la PAFA, el retraso significativo en la aparición de los síntomas implica una relajación de la presión selectiva y una mayor probabilidad de que los alelos mutados pasen a la siguiente generación. Aún así, hasta la fecha sólo se han descrito 3 casos de efecto fundador en mutaciones del gen APC asociadas al desarrollo de la forma atenuada de la enfermedad y en todos ellos la mutación se localizó en el extremo 5' del gen (Spirio *et al.*, 1999; Burt *et al.*, 2004; Ibrahim *et al.*, 2014).

Sólo en el caso de la mutación fundadora americana, se ha investigado el origen de la misma mediante análisis genealógico y se ha asociado a una pareja nacida en Inglaterra en la década de 1590 que emigró a los EEUU en torno a 1630. Se especula que, después de alrededor de 15

generaciones, esta mutación podría ser la causa de una notable fracción de pacientes afectados por poliposis e incluso CCR en los EEUU (Neklason *et al.*, 2008). En los otros 2 casos de PAFA no se ha investigado el origen de la mutación, pero por el número de familias e individuos afectados, no parece probable que este se pueda remontar más allá de unas pocas generaciones atrás.

Como se ha comentado anteriormente, una consecuencia del efecto fundador es la pérdida de diversidad genética en la población, esto puede facilitar, a nivel local, la detección de portadores de alelos implicados en desarrollo de enfermedades hereditarias y el consejo genético. Es por esto que resulta de interés identificar estos fenómenos para planificar adecuadamente los protocolos de detección de portadores de dichas mutaciones.

5. POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR: FORMA CLÁSICA

Características clínicas.

5.1. Pólipos colorrectales.

Los pacientes portadores de mutaciones en el gen *APC* con la forma clásica de poliposis adenomatosa familiar presentan múltiples adenomas colónicos con una edad de aparición de los mismos muy precoz, incluso en el inicio de la adolescencia (mediana de 16 años; rango 7-36) (Petersen, Slack and Nakamura, 1991). Estos adenomas aparecen a lo largo de todo el colon sin preservar el recto y, dado el alto número de ellos (entre cientos y miles), en la gran mayoría de los casos acaban degenerando hasta la formación de adenocarcinomas de colon o recto a una edad mediana temprana, entre 30 y 50 años según las series, si no se han sometido previamente a cirugías preventivas.

Es extremadamente raro que un paciente de 35 años afectado de PAF clásica no tenga pólipos. Casi todos los autores coinciden en señalar una penetrancia de los mismos a esa edad mayor de 95%; si bien lo que ya no está tan claro es la edad a partir de la cual esa penetrancia llega a ser completa, pues se han publicado casos de portadores mayores de 50 años sin pólipos (Evans *et al.*, 1993).

Estos pólipos aumentan en número rápidamente una vez que aparecen y, de no realizarse tratamiento endoscópico o quirúrgico temprano, terminan siempre desarrollando cáncer colorrectal. La penetrancia para los pólipos de colon y el CCR en individuos afectados de PAF clásica es por tanto (sin cirugías profilácticas que lo eviten) prácticamente del 100%.

Tratamiento de los pólipos colónicos

a. Seguimiento endoscópico

Los portadores de mutación en *APC* deben seguir vigilancia endoscópica anual con sigmoidoscopia o colonoscopia completa una vez que aparezcan los primeros adenomas. Se recomienda iniciar este seguimiento a edades muy jóvenes, incluso a los 10 o 12 años.

A pesar del correcto seguimiento y resección endoscópica, en la gran mayoría de los casos, y debido al difícil manejo endoscópico que supone este gran número de pólipos, la recomendación final es realizar cirugía profiláctica mediante colectomía subtotal con diferentes técnicas, siendo la más empleada la proctocolectomía total con reservorio ileo-anal. El momento adecuado de la cirugía es un punto crucial en el manejo de estos pacientes, pudiéndose retrasar normalmente hasta la edad de 15 a 25 años, aunque será necesario individualizar este momento en función de la severidad del proceso (número de adenomas, tamaño de los mismos, grado de displasia, sintomatología, etc.) y de la presencia o no en la familia de algún caso de CCR a edad joven (Debinski *et al.*, 1996; Syngal *et al.*, 2015).

b. Tratamiento quirúrgico

Las técnicas quirúrgicas más empleadas son (Guillem *et al.*, 2006):

- Proctocolectomía restauradora mediante reservorio ileoanal con o sin mucosectomía (IPAA): Esta es la técnica de primera elección en las formas de PAF con gran número de adenomas rectales o en los casos con carcinoma rectal. Tiene la ventaja de no precisar estoma permanente y mantener una razonable función intestinal. Sin embargo entre un 35-42% de los casos se ha descrito la aparición posterior de pólipos en el reservorio (Wu, McGannon and Church, 1998; Parc *et al.*, 2001; Thompson-Fawcett *et al.*, 2001) e incluso algún caso de carcinoma anal desarrollado en la zona de epitelio transicional (van Duijvendijk *et al.*; Remzi *et al.*, 2001). La formación

de adenomas en el sitio de la anastomosis o en el reservorio parece disminuir si se practica también mucosectomía (Wasmuth *et al.*, 2013).

- Colectomía total con anastomosis ileorrectal (IRA): a día de hoy se puede considerar la realización de esta técnica en formas clínicas no muy agresivas (con menos de 20 adenomas en recto o variantes de PAFA) y que no tengan un riesgo muy alto de desarrollar cáncer de recto. Se dejarían así las indicaciones de proctocolectomías para los casos más severos con más de 20 adenomas rectales, displasia severa o pólipos mayores de 3 cm. Incluso después de la cirugía es preciso continuar con el seguimiento endoscópico del recto periódicamente pues se han descrito casos de cáncer rectal años después del procedimiento, llegando algunas series a presentar hasta 26-32% de casos a los veinticinco años (Vasen *et al.*, 1996; Bertario *et al.*, 2000).
- Proctocolectomía total con ileostomía permanente: es una técnica poco empleada en la actualidad, salvo en casos de mal funcionamiento basal del esfínter o en presencia de tumores invasivos muy bajos que afecten al esfínter anal. Su principal desventaja es la necesidad de estoma permanente.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de elegir una técnica u otra es la preservación de la función intestinal posterior a la cirugía, pues en ocasiones la diarrea o incontinencia residual merman de forma importante la calidad de vida de los pacientes intervenidos. Los estudios publicados centrados en este tema muestran resultados discordantes (Kartheuser *et al.*, 1996; Soravia *et al.*, 1999; van Duijvendijk *et al.*, 1999; Hassan *et al.*, 2005).

Dada la frecuente aparición de pólipos o cáncer en el remanente anorrectal, siempre es necesario, a pesar de la cirugía profiláctica, mantener el seguimiento endoscópico posterior cada 6 o 12 meses de por vida.

c. Tratamiento médico de los pólipos colónicos

El uso de antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina, el sulindac, celecoxib, rofecoxib o exisulind parece que provocan regresión parcial de los adenomas colónicos en pacientes con PAF, si bien aunque se ha comprobado una tendencia (no significativa) a reducir el número y tamaño de los pólipos, no se recomienda su empleo estándar como quimioprevención previo a la cirugía debido a los efectos secundarios cardiovasculares que poseen y al hecho de no haberse demostrado de manera clara su utilidad en ensayos randomizados diseñados para este fin (Giardiello *et al.*, 1993; Burn *et al.*, 2011). Además, se han publicado casos de cáncer rectal después de tratamiento quimioprofiláctico prolongado con sulindac.

Más extendido es el empleo de celecoxib, rofecoxib o sulindac para un mejor control de los pólipos rectales en aquellos pacientes con remanente rectal o reservorio ileoanal tras una cirugía profiláctica (Higuchi *et al.*, 2003) o en aquellos niños en los que lo que interese sea retrasar el momento de la cirugía, pero nunca en sustitución de esta. Aun existiendo un ensayo positivo para esta indicación con celecoxib (Steinbach *et al.*, 2000), que reduce de forma significativa el número y diámetro de los pólipos frente a placebo, no está autorizado su uso por las agencias reguladoras.

En el año 2010 se publica un ensayo empleando Omega-3, ácido graso poliinsaturado eicosapentaneico (EPA) en pacientes con PAF ya intervenidos, demostrando también una disminución significativa en tamaño y número de pólipos en el remanente rectal, frente a placebo (West *et al.*, 2010).

Aunque algunos de estos fármacos hayan demostrado disminución del volumen de pólipos, ninguno hasta la fecha ha demostrado disminución del riesgo de CCR ni mejoría en las tasas de supervivencia.

5.2. Cáncer colorrectal.

En cuanto al cáncer de colon y recto, sabemos que sin maniobras quirúrgicas profilácticas prácticamente el 100% de los individuos afectados de PAF clásica van a presentarlo antes de los 50 años. Según algunas publicaciones antiguas como la que surge del registro de poliposis familiar del Hospital St. Marks de Londres, la mediana de edad de diagnóstico de CCR fue de 39 años; a los 45 años el 87 % de los portadores que no se trataron con cirugía profiláctica presentaron un CCR, ascendiendo esta cifra a 93% a los 50 años (Bussey, 1975). La mayoría de estos tumores se localizaron en el colon izquierdo.

La edad de diagnóstico de cáncer de colon en estas familias también es muy variable, aunque se puede hablar de una mediana de 39 años.

En la serie alemana de Friedl con 680 familias con PAF, se diagnosticaron 193 casos de cáncer de colon en 1.256 pacientes (15,4%), con una mediana de edad al diagnóstico de 40,7 años. En esta serie, que analiza por separado a los pacientes diagnosticados de PAF por síntomas colónicos o por vigilancia/screening endoscópico, se vio que 126 (30,7 %) de los 410 pacientes a los que se diagnosticó la PAF tras debut de los síntomas colónicos desarrollaron CCR, mientras

que solamente 18 (5,9 %) de los 303 pacientes con diagnóstico realizado tras un seguimiento endoscópico presentaron cáncer (Friedl *et al.*, 2001).

Varios estudios y registros europeos concuerdan en afirmar que en los casos de PAF sintomática, la incidencia de CCR (50-70%) fue mucho mayor que en aquellos que fueron identificados mediante seguimiento endoscópico iniciado a través de los registros, donde la incidencia de CCR descendía a 3-10% de los casos (Vasen *et al.*, 2008).

Al menos tres estudios (danés, escandinavo e italiano) basados en registros centrales nacionales de pacientes con pólipos que evalúan las ventajas del seguimiento, concluyen que el seguimiento endoscópico reduce la mortalidad por CCR en estos pacientes (Bertario *et al.*, 1994; Bülow, Bülow, *et al.*, 1995; Heiskanen, Luostarinen and Järvinen, 2000).

5.3. Manifestaciones extracolónicas.

Las manifestaciones extracolónicas de la PAF clásica incluyen:

- a. Osteomas de mandíbula múltiples y alteraciones dentarias (dientes supernumerarios, quistes dentígenos, etc.).
- b. Presencia de pólipos en el tracto gastrointestinal superior (periampulares o incluso más distales al duodeno).
- c. Aparición de tumores desmoides, típicamente en aquellos pacientes sometidos previamente a colectomías profilácticas.
- d. Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, lesiones planas hiperpigmentadas que no producen alteraciones de la visión y que se asocian a la presencia de mutaciones entre los codones 311 y 1444 (Nieuwenhuis and Vasen, 2007) o bien a deleciones completas de APC (Aretz *et al.*, 2005).
- e. Lesiones cutáneas benignas como quistes epidérmicos o fibromas benignos.
- f. Presencia de otros tumores, con un riesgo menor de 2% cada uno de ellos y que incluyen: adenocarcinoma de páncreas o vías biliares, carcinoma papilar de tiroides, tumores del SNC (generalmente meduloblastomas), adenocarcinomas gástricos y hepatoblastomas en niños.

Dada la presencia de pólipos gastroduodenales, normalmente es necesario el seguimiento endoscópico del tracto gastrointestinal superior (TGIS). En el estómago es frecuente (50%) encontrar pólipos hamartomatosos en fundus y cuerpo gástrico que, aunque presenten inactivación bialélica de *APC* y focos de displasia, raramente degeneran a carcinoma en los países occidentales, aunque sí se han publicado casos tanto en familias con formas de PAF clásica como atenuadas (Goodman *et al.*, 1988; Hofgärtner *et al.*, 1999). Algo menos prevalentes (10-20%) son los pólipos adenomatosos de localización principalmente en antro gástrico que sí deben ser extirpados.

Más comunes son los adenomas de duodeno, entre un 50 a 90% según las distintas series (Bülow, Alm, *et al.*, 1995) y por tanto mayor el riesgo de aparición de carcinomas periampulares que se estima entre un 5-10% de los casos. Se debe emplear endoscopio de visión lateral para visualizar la papila duodenal y realizar biopsia si esta se encontrase engrosada.

De esta manera se han establecido recomendaciones de seguimiento y tratamiento en función de los hallazgos endoscópicos, siguiendo los criterios de Spigelman que estratifican el riesgo de desarrollar carcinoma a partir de los adenomas duodenales en cinco grados en función del número, tamaño y las características histopatológicas de los mismos (Spigelman *et al.*, 1989).

El seguimiento de los pólipos duodenales con endoscopio alto se debe iniciar a los 25-30 años y se recomienda su escisión endoscópica o quirúrgica, en ocasiones con pancreaticoduodenostomía proximal, en aquellos casos donde existan displasia severa, cambios vellosos, presenten un tamaño mayor de 1 cm o bien produzcan alguna sintomatología (Poliposis duodenal Spigelman IV). Desde que se realizan de forma sistemática cirugías profilácticas de colon a edades tempranas, los carcinomas duodenales periampulares y los tumores desmoides se han convertido en la principal causa de morbilidad de los pacientes con PAF (Burke *et al.*, 1999; Björk *et al.*, 2001).

Existe a su vez un riesgo de presentar pólipos más allá del duodeno, aunque estos suelen ser pequeños adenomas con bajo grado de displasia que se visualizan en yeyuno proximal, e incluso a nivel ileal, normalmente en pacientes que presentan ya adenomas duodenales de alto grado de Spigelman. Los trabajos publicados por Matsumoto y Günther (Matsumoto *et al.*, 2008; Günther *et al.*, 2010) revelan una muy baja tasa de progresión de estos adenomas a carcinomas aunque se han descrito algunos casos de carcinomas de yeyuno en las formas clásicas de PAF (Ruys *et al.*, 2010). Un estudio italiano señala que la cápsula endoscópica puede ser útil y segura en el

seguimiento de los pólipos yeyuno-ileales, no siendo así para los duodenales, por otro lado mucho más frecuentes (Iaquinto *et al.*, 2008).

El riesgo de hepatoblastoma es bajo y ocurre típicamente en niños menores de 3 años. Se calcula que el riesgo es de 750 a 7.500 veces mayor en hijos de portadores de *APC* que en la población general (Giardiello *et al.*, 1991; Hughes and Michels, 1992) con una incidencia en niños con PAF clásica y mutación en *APC* de entre 0,82% a 1,5%. Las mutaciones en línea germinal de *APC* en niños con hepatoblastoma asociado a PAF se localizan normalmente entre los codones 141 a 1751, similar a la distribución de las mutaciones en la PAF general (Giardiello *et al.*, 1996; Hirschman, Pollock and Tomlinson, 2005; Aretz *et al.*, 2006), motivo por el cual no se puede predecir su aparición en función de la localización de la mutación. En un estudio alemán donde se estudiaron 1.166 familias con PAF se encontraron 7 casos de hepatoblastoma. A su vez, entre 50 casos de niños con hepatoblastoma aparentemente esporádico se detectaron mutaciones en el gen *APC* en 5 de ellos. No existe consenso sobre si el screening para esta neoplasia en hijos de portadores puede ser beneficioso a la hora de realizar una detección precoz y aumentar la supervivencia, aunque algunos autores recomiendan realizar determinación de α -fetoproteína y ecografía abdominal cada tres meses desde el nacimiento hasta los 4-5 años (Giardiello *et al.*, 1991; Aretz *et al.*, 2006).

El cáncer de tiroides afecta a 1-2% de los pacientes con PAF siendo más común en mujeres que en hombres. La histología más frecuente es la papilar (Herraiz *et al.*, 2007).

Los tumores desmoides son tumores fibrosos benignos debidos a proliferación clonal de miofibroblastos sin capacidad de producir metástasis pero sí de presentar crecimiento local invasivo, típicamente de localización intraabdominal o en pared abdominal, pudiendo llegar a provocar gran morbilidad e incluso mortalidad al comprimir vísceras abdominales o llevar a complicaciones quirúrgicas. La incidencia de tumores desmoides en pacientes con PAF clásica es de 10 a 30% según las series, lo cual supone un incremento del riesgo de hasta 800 veces respecto al de la población general. Los tumores desmoides ocurren típicamente en la segunda o tercera década de la vida y pueden aparecer espontáneamente o bien tras una cirugía abdominal. Se han descrito determinados factores predictores para la aparición de estos tumores benignos, como por ejemplo, la presencia de mutaciones en determinadas localizaciones dentro del gen *APC*, el sexo femenino, la cirugía abdominal previa y fundamentalmente la historia familiar positiva para tumor desmoide (OR 7,02, 95% CI 4,15-11,9; $P < 0,001$) (Sinha *et al.*, 2011). Existen numerosas series que apoyan la idea que los tumores

desmoides ocurren con mayor frecuencia y severidad en familias con mutaciones localizadas en el extremo 3' de *APC* (Couture *et al.*, 2000; Bertario *et al.*, 2001), por ejemplo Sinha *et al.* describen como las mutaciones de 3' a codon 1399 se asocia con un incremento de riesgo de desarrollar un tumor desmoide superior a 4 veces respecto a la población general (OR 4,37, 95% CI 2,14-8,91; $P < 0,001$) (Sinha *et al.*, 2011).

El tratamiento de estos tumores desmoides es en primera instancia farmacológico con AINES, tamoxifeno o quimioterapia; tratando de retrasar la cirugía hasta que el proceso produzca sintomatología debido al alto riesgo de recurrencias tras su escisión quirúrgica.

Las lesiones suprarrenales son de 2 a 4 veces más frecuentes en pacientes con PAF que en la población normal; estas son normalmente benignas y ningún autor recomienda su vigilancia o cribado específico. En un estudio prospectivo Smith *et al.* encuentran estas lesiones en las tomografías del 13% de los pacientes con PAF frente a solo el 3% de la población normal ($p=0.008$) (Smith *et al.*, 2000).

El llamado síndrome de Gardner -poliposis con frecuentes manifestaciones extracolónicas como osteomas o quistes epidérmicos, anomalías dentarias y tumores desmoides-, y el más raro síndrome de Turcot -poliposis colónica acompañado de tumores cerebrales, principalmente meduloblastomas-, no son sino variantes fenotípicas del mismo síndrome, también asociados a mutaciones en el gen *APC*.

5.4. Manejo de la enfermedad.

Existen numerosas guías nacionales e internacionales de manejo y recomendaciones generales para el seguimiento de los pacientes con PAF y cada sociedad científica de cirugía, aparato digestivo u oncología presenta la suya. Revisando las guías de la NCCN americana, del American College of Gastroenterology (ACG) o de la Sociedad Europea de Oncología médica (ESMO) (Balmaña *et al.*, 2013; Syngal *et al.*, 2015; NCCN, 2017), de manera general podríamos resumirlas en las siguientes recomendaciones:

- i- Sigmoidoscopia o colonoscopia cada uno o dos años iniciándose a la edad de 10 o 12 años.
- ii- Colonoscopia completa, una vez que aparece el primer pólipo y con periodicidad anual.

- iii- Gastroduodenoscopia iniciándose a los 20 o 25 años y repitiéndose periódicamente (cada 1, 3 o 5 años) en función de los hallazgos y severidad de los adenomas (criterios de Spigelman).
- iv- Visualización de papila duodenal con endoscopio de visión lateral y eventual biopsia de papila de Vater (aunque no se visualicen pólipos) si esta se encuentra engrosada.
- v- Prueba de imagen (contraste baritado, ecografía o TC) cuando existan abundantes pólipos duodenales con el objetivo de realizar un seguimiento de los pólipos de intestino delgado distales a duodeno, especialmente si estos últimos son de estadios avanzados (con displasia). La periodicidad dependerá de los hallazgos previos y de la presencia o no de síntomas.
- vi- Examen físico anual con palpación tiroidea +/- ecografía cervical para despistaje del carcinoma de tiroides y otras manifestaciones extraintestinales.
- vii- Algunos autores recomiendan despistaje de hepatoblastoma desde el nacimiento hasta los 5 o 6 años, con ecografía abdominal y determinación de α -fetoproteína, aunque la periodicidad no esté clara.
- viii- Aquellos pacientes sometidos a proctocolectomía con reservorio ileoanal deben continuar con revisiones endoscópicas del reservorio al menos cada dos años.
- ix- Los pacientes sometidos a colectomía subtotal con remanente rectal deben seguir con revisiones endoscópicas del recto cada seis o doce meses, en función de la carga de pólipos, al haber sido descritos carcinomas rectales de aparición posterior a la cirugía.

5.5. Mortalidad.

A pesar de haberse conseguido drásticas reducciones en las tasas de mortalidad por CCR en familias con PAF con la introducción sistemática de los planes de vigilancia endoscópica periódica y las cirugías profilácticas del colon, estos pacientes siguen teniendo mayor mortalidad que la población general debido principalmente a la aparición de tumores del TGIS, carcinoma rectal en el remanente postquirúrgico, tumores desmoides y a la mortalidad perioperatoria.

6. POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR: VARIANTE ATENUADA

6.1. Introducción.

Una pequeña proporción de familias, en general menos del 10% en las distintas series, presentan una forma de poliposis familiar atípica y leve. Esta forma atenuada de la enfermedad está clínicamente poco definida y molecularmente poco estudiada, por lo que la aportación real de la PAF en su conjunto al total de diagnósticos de CCR podría estar infravalorada.

Esta variante atenuada se caracteriza por un curso clínico de moderada intensidad con menor número de pólipos, normalmente entre 10 y 100, y de aparición a edades más tardías. Los pólipos se distribuyen principalmente por el colon derecho. El cáncer de colon también aparece a edades más tardías que en la PAF clásica pero antes que el cáncer esporádico. Las manifestaciones extracolónicas como los osteomas de mandíbula o la hipertrofia congénita del epitelio de la retina no son comunes.

En el año 1990 Leppert publica en *New England Journal of Medicine* los datos de una familia con cáncer de colon a edad precoz (54 años) pero que no cumplía el criterio de PAF de más de 100 adenomas colónicos y en su lugar presentaba una de las siguientes características: más de 5 pólipos adenomatosos colónicos o presencia de 2 a 4 adenomas colónicos coexistentes con pólipos fúndicos gástricos asociados (Leppert *et al.*, 1990).

En el año 1992, Henry Lynch describe un síndrome de herencia autosómica dominante caracterizado por la presencia de pequeños adenomas en colon derecho, cáncer colorrectal a edades medias y lesiones altas gastrointestinales al que denomina originalmente “síndrome de adenomas planos hereditarios” al presentar los adenomas esta morfología (Lynch *et al.*, 1992), en contraposición a los típicos adenomas polipoideos, y que con posterioridad se demuestra causado por mutaciones cerca del extremo 5' del gen *APC*, motivo por el cual en descripciones posteriores diversos autores como Spirio en el año 1992 (Spirio *et al.*, 1992) pasan a llamarlo “Variante Atenuada de la Poliposis Adenomatosa Familiar”.

En sus descripciones iniciales ya Lynch hace mucho hincapié en que la presencia de pólipos de las glándulas fúndicas gástricas es característica y un marcador importante de este síndrome, que puede incluso preceder a la aparición de pólipos colónicos, dado que encuentra estos pólipos fúndicos en 15 de los 16 portadores de una misma familia a los que les realizan

endoscopia alta, mientras que en población general estos solo se hallan en el 1% de las endoscopias altas de adultos sanos. Por ello recomienda que a todo aquel individuo con pólipos en las glándulas fúndicas del estómago y antecedentes familiares de CCR se le realice un estudio exhaustivo para descartar un síndrome de cáncer de colon hereditario (Lynch *et al.*, 1995) asociado a APC.

En 1998 Soravia (Soravia *et al.*, 1998) describe tres clases de mutaciones en APC en familias con fenotipo atenuado. Estas familias con mutaciones en los exones 4 y 9 y en el extremo 3' del gen presentaban una importante variabilidad entre ellas, tanto en el número de pólipos como en la presencia de manifestaciones del tracto gastrointestinal superior.

A partir de entonces, numerosos autores comienzan a describir familias con poliposis colónica leve dándole el nombre de Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA). Todos ellos coinciden en que el número de adenomas colorrectales debe ser menor de 100 y casi todos describen una predilección de estos por el colon derecho, con una edad de diagnóstico del cáncer intermedia entre la típica de los tumores de la PAF clásica y la de presentación de los tumores esporádicos.

Es difícil establecer la prevalencia de esta variante de la enfermedad en una determinada población, pues suele estar infradiagnosticada dado el bajo número de pólipos que en ocasiones presentan los portadores (Neklason *et al.*, 2008) y el no existir un consenso claro en los criterios diagnósticos. En ocasiones, debido al escaso número de pólipos desarrollados, se puede confundir la PAFA con otros cuadros clínicos como el síndrome de Lynch o incluso con tumores esporádicos, pasando el clínico por alto la sospecha de cáncer hereditario.

Las distintas series publicadas indican que entre un 10 y un 15% de las familias con PAF corresponderían a variantes atenuadas (Spirio *et al.*, 1992; Lynch *et al.*, 1995).

6.2. Criterios diagnósticos.

La PAFA no es por tanto una entidad patológica con unos criterios claramente definidos, pues hay que tener en cuenta que la formación de estos adenomas colónicos se da en un *continuum* biológico a lo largo de toda la vida del individuo afecto, sin un claro punto de corte característico en cuanto a número de pólipos o la edad de aparición. No obstante, se han propuesto distintos criterios diagnósticos que merecen ser descritos:

Los criterios definitorios de PAFA propuestos por Nielsen (Nielsen *et al.*, 2007):

- i. Ningún miembro de la familia debe tener más de 100 pólipos antes de los 30 años;
Y
- ii. Al menos dos individuos de la familia deben presentar entre 10 y 99 pólipos diagnosticados después de los 30 años;
O
Un individuo con entre 10 y 99 adenomas diagnosticado después de los 30 años y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal y pocos adenomas.

O bien los criterios propuestos por Knudsen (Knudsen *et al.*, 2010):

- i. Adenomatosis colorrectal que siga un modelo de herencia autosómico dominante;
Y
- ii. Menos de 100 adenomas colorrectales a una edad de 25 años o más.

Estos dos modelos de criterios diagnósticos tienen sus limitaciones como por ejemplo, el hecho de no tener en cuenta la presencia o no de mutaciones de *APC* demostradas, el no definir claramente cual es el número necesario para considerar un caso como de “adenomatosis” o el no ser siempre posible poder demostrar un patrón de herencia autosómica dominante ya que casi un 25% de los casos tienen un origen *de novo*.

Desde un punto de vista más general y consensuado parece que todos los autores coinciden en señalar como características clínicas de la PAFA un curso de la enfermedad más leve o indolente, con retraso entre 10 y 25 años en la aparición de los adenomas y el CCR al compararlo con la PAF clásica; menos de 100 adenomas a la edad de 25 años o más y/o un debut del cáncer más tardío (≥ 45 años) independientemente del número de pólipos.

Distintos autores han defendido la idea de subclasificar las poliposis adenomatosas en función de su expresión fenotípica teniendo en cuenta la gravedad del cuadro y el número de pólipos en distintos subgrupos, por ejemplo: profusa, clásica, escasos pólipos, atenuada y muy atenuada (Nagase *et al.*, 1992; Nieuwenhuis *et al.*, 2007).

Todos ellos coinciden en señalar la importante variabilidad en su expresión entre las distintas mutaciones en las distintas familias e incluso dentro de la misma familia y, por tanto, estas subclasificaciones arbitrarias solo serían de utilidad si pudiesen ayudar a marcar unas directrices para el seguimiento de los portadores (Soravia *et al.*, 1998; Rozen *et al.*, 1999; Knudsen, Bisgaard and Bülow, 2003).

Existe cierta controversia sobre los tipos de pólipos, en lo referente a su morfología, que deben considerarse al definir la entidad de poliposis atenuada, abogando algunos autores por incluir también a los pólipos hiperplásicos o serrados, dado su potencial riesgo de malignización (Hazewinkel *et al.*, 2014; Roncucci, Pedroni and Mariani, 2017).

6.3. Características clínicas diferenciadoras de la forma clásica.

6.3.1. Pólipos colónicos

El número de adenomas totales es muy variado en los familiares de las distintas series publicadas. Por ejemplo, en la serie inicial de Lynch, trece de los 16 portadores a los que se les realizó colonoscopia tenían al menos un adenoma, con un rango entre 1 y 55 (Lynch *et al.*, 1995). En otras dos familias alemanas con mutación en extremo 5' el número de adenomas variaba entre 0 y 200. En la serie inicial de Soravia, en 79 portadores de once familias con variantes atenuadas de poliposis se describe la media y el rango de número de pólipos hallados en función de la localización de la mutación en el gen *APC* (extremo 5', exón 9 o en el extremo 3') con gran variabilidad entre ellos. En el caso, por ejemplo, de las familias con mutaciones en extremo 5' la media de pólipos fue de 96 (rango 1-580) (Soravia *et al.*, 1998).

Por su parte, Burt *et al.* describen las características fenotípicas de dos grandes familias que comparten una misma mutación en *APC* correspondiente a una delección de dos pares de bases en el exón 4. En esta familia, de 120 portadores a los que se les realizó colonoscopia, 111 presentaban una mediana de 25 adenomas (rango 0-470), presentando treinta de ellos un número mayor de 100 (Burt *et al.*, 2004). Lo más importante a destacar en esta serie es que 44 de los 120 (36,6%) portadores examinados presentaban entre 0 y 10 pólipos adenomatosos y 25 de ellos (20,9%) incluso un número de adenomas inferior a 3. La mediana de edad de este grupo de 0-10 pólipos fue de 32,5 años. Todo esto es importante, pues estos sujetos con menos de 20 o incluso 10 pólipos no hubieran sido susceptibles de estudio genético fuera de esta familia y habrían sido considerados según algunas de las guías clínicas (Vasen *et al.*, 2008)

como casos de pólipos esporádicos, infradiagnosticándose la verdadera naturaleza genética de su enfermedad.

En el estudio publicado por el grupo de poliposis danés en el año 2010, la mediana del número de pólipos entre los 196 pacientes afectados de PAFA también fue de 25 (0-100) (Knudsen *et al.*, 2010). Como los otros autores, coinciden en señalar la gran variabilidad en el número de pólipos entre las distintas familias y dentro de la misma familia.

La edad de aparición de los pólipos colónicos en PAFA es mayor que en la PAF clásica, con una media 15 años superior, observándose también una gran variabilidad en este aspecto.

Con el fin de estudiar el curso agresivo o indolente del proceso, se debería estudiar la edad de aparición del primer adenoma y el número de los mismos así como la progresión del número de pólipos a lo largo de un periodo de seguimiento endoscópico con intervalos regulares durante un largo tiempo. Desafortunadamente, existen pocas series y datos analizando estos parámetros, por lo que es muy difícil establecer la edad real del diagnóstico en pacientes asintomáticos dado que esto dependerá de la edad de realización de la primera colonoscopia y de si este seguimiento se hace correctamente y de manera regular. Por ello, la mayoría de las publicaciones que tratan este aspecto de edad de diagnóstico y curso evolutivo lo hacen con datos de diagnóstico ante la aparición o debut de los síntomas colónicos. Algo similar ocurre con los datos disponibles con respecto a la edad de aparición del CCR, ya que los casos publicados provienen de series de CCR establecido.

Scott *et al.* estudiaron la edad de diagnóstico de los adenomas en 27 familias australianas con mutaciones en *APC*, comprobando diferencias significativas ($p=0,019$) entre las familias con PAF atenuada (mediana 42 años; rango 21-73) frente a aquellas con fenotipo clásico (mediana 26,5 años; rango 11-65) (Scott *et al.*, 2001). Por su parte, Friedl *et al.* analizando las distintas expresiones fenotípicas en 680 familias alemanas con mutaciones en *APC*, describen cómo aquellos pacientes con fenotipo atenuado son diagnosticados de la enfermedad tras el debut de los síntomas digestivos a una edad media de 52 años, veintidós años más tarde que la edad media de inicio de los síntomas en aquellos con formas de poliposis clásicas (media 30 años) y treinta y tres más tarde que aquellos con mutaciones en codón 1309 y fenotipo de poliposis severa, en los cuales el debut de los síntomas fue a los 19 años ($p<0.0001$) (Friedl *et al.*, 2001).

En la serie del registro danés de poliposis publicado por Knudsen en 2010, la edad media del diagnóstico de esta entidad en los probandos fue de 41 años (rango 12-77) (Knudsen *et al.*, 2010).

En cuanto a la localización de los pólipos, una característica frecuentemente reseñada en las distintas series publicadas de poliposis atenuada es que el recto normalmente no está afecto y que estos tienen una distribución mayoritariamente por colon derecho, lo cual es un hecho diferencial con las formas de PAF clásica que produce normalmente una afectación pancolónica. En los individuos afectados con baja intensidad de pólipos (menos de 10) en la serie de Burt, estos se distribuían por todo el colon, mientras que en aquellos pacientes con un número mayor de 10 la localización fue predominantemente en colon derecho.

En el estudio del grupo danés, un 18% de los pacientes tenían una poliposis predominantemente derecha, 15% izquierda (incluyendo recto) y en el 58% existía una distribución general a lo largo de todo el colon, tanto en lo concerniente a la distribución de los pólipos como de los cánceres (Knudsen *et al.*, 2010).

6.3.2. Cáncer de colon

El riesgo de CCR a lo largo de la vida en familias con PAF atenuada es menor que el que presentan las familias con PAF clásica y al contrario de lo que ocurre con estas, la incidencia es muy variable y los portadores no siempre lo desarrollan. En las series iniciales de Soravia y Spirio, el 29% y 48% respectivamente de los portadores desarrollaron CCR (Soravia *et al.*, 1998; Spirio *et al.*, 1999). En la serie más amplia de Knudsen fueron 60 de los 196 (31%) portadores los que lo padecieron (Knudsen *et al.*, 2010).

La edad de aparición del CCR en estas familias con PAFA es 10 a 15 años más tardía que la observada en PAF clásica, con mediana de 50 a 54 años. En un estudio holandés de nueve familias con PAFA, la mediana de edad de diagnóstico del CCR fue de 54 años, no existiendo ningún caso en los familiares menores de 20 años, siendo el caso más joven diagnosticado a los 24 años (Nielsen *et al.*, 2007). En la serie de Neklason y Burt de la familia americana de Utah (Neklason *et al.*, 2008) la edad media de diagnóstico del CCR fue de 58 años (rango 29-81) con un riesgo acumulado a la edad de 80 años de 69%, lo cual corresponde a un ratio de incidencia estandarizado (SIR) de 17,9 (95% CI: 8,4 -24,7). En esta familia los casos de CCR a edades jóvenes ocurrían incluso en pacientes con bajo número de pólipos: 3 pacientes con CCR tenían menos de 10 pólipos adenomatosos. En la serie danesa la mediana de edad al diagnóstico de

los 60 casos de CCR fue de 55 años (25-77), con más de un tercio de los casos diagnosticados a una edad inferior a los 50 años. La mediana de número de adenomas en pacientes que presentaron CCR fue de 37, significativamente mayor ($p=0,05$) que la de los que no tuvieron cáncer que fue de 20 (Knudsen *et al.*, 2010).

En lo relativo a la localización del cáncer, aunque en las series iniciales -con pocos casos y aparente preservación del recto por pólipos- no se describían casos de cáncer a nivel rectal, en las últimas series publicadas, más completas, esto no es del todo cierto. En la serie de familias con origen en Utah (Neklason *et al.*, 2008) se tenía información de la localización del cáncer en 24 casos; 75% de ellos se localizaron en colon proximal y 25% en colon distal, incluidos tres casos de cáncer de recto. En la serie danesa, el 32% de los cánceres fueron en colon derecho, 23% en colon izquierdo (descendente y sigma) y 25% en recto. El 20% de pacientes tuvieron dos tumores colónicos sincrónicos afectando a más de un segmento.

6.3.3. Manifestaciones extracolónicas

Los pólipos del tracto gastrointestinal superior -tanto gástricos como duodenales-, aunque están descritos, no siempre se dan en estas familias con PAFA, mientras que el resto de manifestaciones extracolónicas (osteomas, quistes dentarios, tumores desmoides y lipoma cutáneos) son aún menos frecuentes y probablemente infradiagnosticados o reportados.

Las distintas series publicadas de PAFA muestran datos de adenomas gástricos o duodenales muy variados; por ejemplo, en la serie inicial de Lynch 15 de los 16 pacientes presentaban adenomas gastrointestinales mientras que en otra publicada por Rozen en Gut en 1999 a ninguno de los miembros estudiados de una familia con una inserción en exón 9 se les detectaron pólipos gastrointestinales (Rozen *et al.*, 1999). En el artículo de Knudson de 2010 se reportan los siguientes datos: 18% de los pacientes tuvieron adenomas gástricos y 11% pólipos en glándulas fúndicas. Además, 12% de los portadores presentaron adenomas duodenales, aunque solo hubo dos casos de carcinoma duodenal entre los 154 pacientes revisados. Los autores concluyen que ninguna de estas lesiones son características típicas de los pacientes con PAFA.

Los casos reportados de cáncer del tracto gastrointestinal alto en familias con PAFA son sumamente escasos. Por ejemplo, se reportan solo seis casos de cáncer de intestino delgado (incluidos 3 periampulares) y dos cánceres gástricos entre 182 portadores en la serie de Burt (Burt *et al.*, 2004), un caso de cáncer gástrico a la edad de 71 años entre diez portadores de una

misma mutación en dos familias alemanas (Friedl *et al.*, 1996), 3 tumores duodenales y un cáncer gástrico entre 90 portadores en las familias de la Isla de Terranova (Canadá) (Spirio *et al.*, 1999).

También han sido reportados casos aislados de cáncer gástrico secundario, originado a partir de pólipos hiperplásicos fúndicos gástricos en PAF atenuada (Zwick *et al.*, 1997; Hofgärtner *et al.*, 1999).

Algunos estudios han señalado la presencia de algunas manifestaciones extraintestinales, por ejemplo adenomas gástricos y pólipos duodenales en familias con PAFA y mutaciones localizadas proximales al extremo 5' pero son bastante menos que aquellas que ocurren en mutaciones en el extremo 3' (Enomoto *et al.*, 2000).

En la serie de Burt solo un paciente de 60 portadores a los que se les exploró para ello presentó osteomas y ninguno tenía HCEPR, anormalidades dentarias, quistes epidérmicos ni tumores desmoides (Burt *et al.*, 2004).

Todas las familias descritas con PAFA presentan una incidencia de tumores desmoides menor que aquellas con PAF clásica. Además parece que en aquellas familias donde las mutaciones están localizadas en posiciones 3' respecto al codón 1444, la incidencia es mayor que cuando la mutación es en otra localización.

En el año 2000, Couture describe una familia francocanadiense con mutación en extremo 3' (codones 2643-2644) que presentaba un fenotipo muy severo de tumores desmoides con una penetrancia del 100% y con presencia de estos tumores en miembros superiores, acompañado de quistes cutáneos y sin embargo muy escasos pólipos colónicos y ningún pólipo gastroduodenal. Con técnicas de inmunohistoquímica en los tumores desmoides se comprobó sobreexpresión de β -catenina (Couture *et al.*, 2000).

En el artículo publicado con datos de la serie danesa, solamente un 5% (9 de 196) de los portadores desarrollaron tumores desmoides (Knudsen *et al.*, 2010).

6.4. Manejo de la enfermedad.

6.4.1. Test genético

El screening para pólipos colónicos en pacientes con PAF atenuada se inicia entre los 18 y los 20 años de edad; por tanto el estudio genético para ver el estado de portador debe ofertarse a los familiares con riesgo de presentar mutaciones aproximadamente a los 18 años.

6.4.2. Pólipos colónicos

En estas variantes se prefiere la colonoscopia total a la sigmoidoscopia pues en muchos de los casos solamente está afectado el colon derecho. Se pueden iniciar las revisiones endoscópicas a edades más tardías que en la PAF clásica y con un mayor intervalo (cada dos años) entre ellas (Vasen *et al.*, 2008). La recomendación general es iniciar los exámenes periódicos a la edad de 18-20 años, pues los casos más precoces publicados de CCR en PAF atenuada fueron a los 24 años (Nielsen *et al.*, 2007).

En estos pacientes la colectomía profiláctica puede ser necesaria, aunque aproximadamente en un tercio de los casos el número de adenomas no es tan alto como para precisar cirugía y para su correcto control puede bastar con realizar polipectomías endoscópicas periódicas.

6.4.3. Cirugía

El momento de la cirugía profiláctica difiere de lo que se hace normalmente en la PAF clásica donde prácticamente el 100% de los pacientes precisan ser sometidos a colectomía antes de los 40 años, ya sea profiláctica o como tratamiento de un CCR.

Como hemos visto en las formas más atenuadas de PAF no está claro si es siempre necesaria la cirugía ni cual es la mejor técnica quirúrgica, aunque en aquellos casos que se precise y que tengan poca afectación rectal se puede considerar como mejor opción la colectomía total con anastomosis ileorrectal (IRA) (Hernegger, Moore and Guillem, 2002).

En la serie de Burt con PAFA, 67 pacientes de los 148 portadores habían sido intervenidos mediante colectomía, como tratamiento de un cáncer o bien de manera profiláctica por pólipos. El 63% de los mayores de 60 años no habían tenido que ser intervenidos aun pues o bien no habían presentado cáncer o no tenían suficiente número de pólipos como para que no pudieran ser manejados endoscópicamente (Burt *et al.*, 2004).

En la serie danesa de Knudson de 196 portadores, 126 (64%) fueron sometidos a cirugías colónicas a una edad media de 51 años, mientras que solamente dos de ellos fueron intervenidos antes de los 25 años. Ochenta y dos pacientes fueron sometidos a colectomía, precisando 5 de ellos (6%) una segunda cirugía posterior con proctectomía. La mediana de número de pólipos entre los pacientes operados fue de 39 (0-100), cifra significativamente mayor que la mediana de pólipos ($n=13$, rango 0-100) entre los pacientes a los que no se les practicó cirugía ($p<0,0001$) (Knudsen *et al.*, 2010).

Es de remarcar la heterogeneidad en el comportamiento de estos procesos y por tanto la necesidad de un enfoque terapéutico individualizado, adaptando las recomendaciones de seguimiento a la agresividad de la patología en cada caso. Un número considerable de pacientes afectados de PAFA pueden ser seguidos endoscópicamente y realizarse las polipectomías por esta vía, quedando reservada la cirugía para pacientes con gran número de pólipos, con pólipos de tamaño muy grande o de histología avanzada (displasia alto grado/ca. *in situ*) o con baja complacencia/conformidad con las endoscopias.

HIPÓTESIS

La presencia de mutaciones germinales en el gen *APC* se asocia con aumento del riesgo de cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos. La poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) es una entidad clínica conocida que se asocia con el desarrollo de más de 10 adenomas colónicos y un riesgo variable de cáncer colorrectal, aunque menor y de diagnóstico más tardío que las formas de PAF clásicas. A día de hoy, carecemos de criterios diagnósticos consensuados y el número de familias estudiadas es muy limitado. En septiembre de 2007 en la consulta de cáncer hereditario se identifica una nueva mutación en línea germinal en *APC*, c.147_150delACAA, que corresponde a una delección de 4 pares de bases en el exón 2 del gen, en una familia con criterios clínicos de poliposis adenomatosa familiar en la vertiente atenuada, y que afectaba a 2 generaciones. Tras la identificación de esta familia, se identificaron otras 27 familias más con esta misma mutación, todas ellas con origen en una misma área geográfica de la Región de Murcia.

En este trabajo se pretende caracterizar una nueva entidad nosológica, estudiando esta nueva mutación y el fenotipo clínico asociado, así como tratar de datar la presencia de dicha mutación en la región y proponer un protocolo de diagnóstico y seguimiento óptimo para estos pacientes.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- I. Demostrar el origen común o efecto fundador de una nueva mutación en el gen *APC* identificada en veintiocho individuos afectados de poliposis adenomatosa familiar en su forma atenuada.
- II. Caracterización detallada del fenotipo desarrollado como consecuencia de la presencia de dicha mutación en línea germinal, haciendo hincapié en el carácter especialmente atenuado del mismo en comparación con otras familias similares descritas en la literatura.
- III. Realización de una estimación del tiempo transcurrido desde el origen de dicha mutación en la Región de Murcia.
- IV. Proponer un protocolo de diagnóstico y seguimiento específico para los portadores de esta mutación.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia que otorgó su aval ético el 20 de marzo de 2013. Todos los pacientes y familiares en riesgo fueron valorados en la consulta de Cáncer Hereditario del Hospital Morales Meseguer. Se les informó del objetivo del estudio, así como de los riesgos y beneficios potenciales. Todos los sujetos participantes firmaron un consentimiento informado para la realización del estudio genético y otro aceptando formar parte del presente estudio.

2.- ESTUDIO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON PAFA.

Todos los casos y familiares fueron identificados y estudiados en la Unidad de Consejo Genético (UCG) en cáncer hereditario del Hospital Universitario Morales Meseguer (Área de salud 6) de Murcia entre los años 2007 y 2013. Los pacientes estudiados fueron remitidos fundamentalmente desde los Servicios de Aparato Digestivo, Cirugía General y Hematología y Oncología médica del propio centro.

Todos los casos provenientes del Servicio de Aparato Digestivo, exceptuando dos, fueron identificados a través del Programa de Cribado de Cáncer de Colon de la Región de Murcia, iniciado como piloto en el Área de salud 6 en el año 2006. Se trata de un programa de screening poblacional con una población diana de entre 50 a 69 años, a la que se le realiza test de sangre oculta en heces y en casos confirmados positivos, posterior colonoscopia completa.

Se tomó como criterio de selección para realizar estudio genético por sospecha clínica de Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA) la identificación de 10 o más adenomas colónicos en el sumatorio de las colonoscopias realizadas al individuo a lo largo de su vida.

En total se seleccionaron 72 casos que cumplían criterios, a todos ellos, tras el oportuno proceso de consejo genético y firma de consentimiento informado, se les extrajo una muestra de sangre por vía periférica con método estándar que fue remitida al laboratorio de Bioquímica y Genética Clínica de Hospital Clínico Universitario Virgen de Arrixaca (Murcia) donde se realizó la

secuenciación completa de la región codificante y uniones intrón/exón de los genes *APC* (NM_000038.5) y *MUTYH* (NM_001128425.1).

Para la descripción de las variantes identificadas se empleó la nomenclatura propuesta por la *Human Genome Variation Society* (v2.0) (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

De los 72 casos en los que se realizó estudio genético, en 28 de ellos se identificó la pérdida de 4 bases consecutivas entre las posiciones 147 a 150 de la secuencia codificadora del gen *APC* (c.147_150delACAA). Esta mutación supone el cambio del marco de lectura del ARNm y la generación de un codón de parada prematuro en el exón 2 (p.Lys49Asnfs*20).

Los familiares de los 28 individuos portadores de la mutación fueron invitados posteriormente a acudir a la UCG en Cáncer hereditario donde se les explicó el riesgo de presentar la enfermedad (pólipos colónicos y cáncer colorrectal) y los programas de prevención existentes, así como la posibilidad de realizar el estudio genético para determinar su condición de portador o no portador de dicha mutación.

Un total de 314 familiares dieron su consentimiento y a todos ellos se les tomó una muestra de sangre periférica de donde se extrajo el ADN en el que se realizó el test genético para determinar si eran portadores de la mutación familiar en el gen *APC*. Además, en todos ellos se analizaron las mutaciones patológicas previamente identificadas en el gen *MUTYH* en nuestra región, que son:

- c.504G>A (exón 6),
- c.536A>G (exón 7),
- c.1101delC (exón 12),
- c.1187G>A (exón 12),
- c.1227_1228dupGG (exón 13),
- c.1437_1439delGGA (exón 14).

Por tanto, el total de individuos que inicialmente formaron parte de este estudio fue de 342, pertenecientes a veintiocho familias aparentemente no relacionadas y originarias de un área geográfica que comprende el Valle de Ricote y la Vega Media del Segura en Murcia.

3.- REGISTRO CLÍNICO DE TODOS LOS CASOS ÍNDICE Y FAMILIARES.

Entre marzo y mayo de 2013 se realizó una revisión de las historias clínicas (física e informática) de todos los casos índice y de sus familiares, con una segunda y una tercera revisión en diciembre 2013 y febrero 2014 para completar el seguimiento.

Se confeccionó una base de datos en Excel, para lo cual se consideraron las siguientes variables:

- Fecha de nacimiento.
- Sexo (H/M).
- Portador (S/N).
- Edad del diagnóstico.
- Población de origen de la familia.
- CI del cribado poblacional (S/N).
- Colonoscopia (S/N).
- Número de colonoscopias.
- Fecha de colonoscopias (hasta 4).
- Número de pólipos por colonoscopia (hasta 4).
- Número total de pólipos.
- Número de adenomas.
- Localización de los pólipos.
- Histología de los pólipos.
- Gastro-duodenoscopia (S/N).
- Pólipos gástricos o duodenales (S/N).
- CCR (S/N).
- Localización CCR.
- Estadio CCR.
- Cirugía CCR.
- Otros tumores.
- Manifestaciones extracolónicas.

- Exitus (S/N).
- Fecha exitus.
- Motivo exitus.

Se describen a continuación algunas de las variables utilizadas:

Número de pólipos: señalamos aquí que cuando se habla de pólipos en una colonoscopia, o de pólipos totales como sumatorio de ellas, nos estamos refiriendo a los hallazgos visualizados y descritos por el médico endoscopista en su informe.

Número de adenomas: con el término adenomas se hace referencia a los datos descritos por el patólogo en su informe. Los datos de pólipos y adenomas en una misma colonoscopia en ocasiones no fueron coincidentes.

Adenomas de bajo grado: consideramos en conjunto a los adenomas colónicos grados I y II, es decir con displasia leve y moderada. Caracterizados por criptas ramificadas revestidas por células con núcleos largos y delgados que comienzan a estratificarse, dando lugar a un aumento de la relación núcleo/citoplasma y a una pérdida de las células normales caliciformes.

Adenomas de alto grado/carcinoma *in situ*/carcinoma intramucoso: se consideraron en conjunto adenomas grado III (displasia severa), carcinoma *in situ* y carcinoma intramucoso. Estos no contienen elementos de carcinoma invasivo, definido como la brecha en la *muscularis mucosae* por células neoplásicas. Representa un paso intermedio en la evolución del pólipo adenomatoso de bajo grado al cáncer. No tienen la capacidad de producir metástasis al carecer la lámina propia de vasos linfáticos.

En este trabajo se han analizado de forma exhaustiva los hallazgos de las cuatro primeras colonoscopias realizadas a los sujetos del estudio, independientemente de su estatus mutacional. Con los hallazgos descritos en la primera colonoscopia se presenta una “foto fija” de la situación o expresividad de la patología de una forma basal, es decir, previo a la realización de ninguna maniobra terapéutica. Con los datos sumatorios de los hallazgos de las colonoscopias sucesivas se puede ver de forma más clara la evolución del proceso así como su agresividad en el tiempo.

El número total de adenomas se consideró al sumatorio de estos hallados en las colonoscopias consecutivas hasta el momento del último análisis o el momento de la colectomía en los casos que se hubiese realizado.

Para el recuento de los adenomas en las distintas colonoscopias, se consideró que cuando el tiempo transcurrido entre dos colonoscopias hubiera sido igual o inferior a 10 meses, este había sido un procedimiento para completar una polipectomía incompleta previa. En este caso se contó la suma de los pólipos en conjunto como un solo dato en una endoscopia, diferenciándolas de las “verdaderas colonoscopias de seguimiento” según protocolo de PAF, practicadas más de 10 meses después de una colonoscopia en la que, después de la polipectomía el médico endoscopista definiese como “limpia” o libre de pólipos.

La gran mayoría de colonoscopias y gastroscopias fueron realizadas por el Servicio de Digestivo (Sección de Endoscopia) desde la Consulta de Alto Riesgo (CAR) de Cáncer de Colon del Hospital Morales Meseguer de Murcia, con los siguientes procedimientos clínicos y endoscópicos:

- Se indicó estudio digestivo alto con gastroscopia y duodenoscopia empezando a partir de los 20-25 años y seguimiento periódico según la clasificación de Spigelman.
- Estudio colonoscópico anual a partir del diagnóstico genético atendiendo a los criterios de calidad descritos por la Guía Europea de prevención en CCR y aplicación de cromoendoscopia con Índigo Carmín colorantes vitales o cromoendoscopia virtual (FICE). Preparación colónica con purgantes intestinales: picosulfatosódico o polietilenglicol. La técnica fue realizada bajo sedación profunda con propofol.
- Detección y exéresis de todas las lesiones preneoplásicas encontradas, las cuales fueron remitidas debidamente identificadas al Servicio de Anatomía patológica del mismo centro para su procesamiento y estudio histológico.

Menos del 5% de las colonoscopias se realizaron en otros Servicios de Aparato Digestivo de la Región de Murcia, tanto públicos como privados.

4. TÉCNICAS DE LABORATORIO.

4.1 Extracción del ADN

Tras firma de consentimiento informado y obtención por venopunción de muestra de 5 ml de sangre periférica en tubo de EDTA, estas fueron remitidas al laboratorio de Bioquímica y Genética clínica de Hospital Clínico Universitario Virgen de Arrixaca en Murcia para su análisis. Se procedió a la extracción del ADN de los leucocitos utilizando un equipo Maxwell y un kit de extracción (AS1010 de Promega). Por término medio se obtuvieron unos 150 ul de volumen final con una concentración media de unos 40-50 ng/ul. En todos los casos se realizaron 2 extracciones por cada muestra.

4.2 Amplificación mediante PCR

Para el análisis de los genes *APC* y *MYH* se procedió a la amplificación de todos los exones y regiones adyacentes de ambos genes, utilizando para ello oligonucleótidos específicos cuya secuencia se detalla en las tablas suplementarias 1 y 2 del ANEXO II. En el diseño de los oligos se procuró evitar la presencia de variantes polimórficas conocidas (Hg19) y cuando esto no fue posible, se incorporaron los polimorfismos en el diseño de los mismos. Para la denominación de las bases se utilizó la nomenclatura recomendada por la IUPAC.

En el análisis de *APC* se emplearon un total de 31 amplímeros. Los 14 primeros correspondientes a los 14 primeros exones y los 17 restantes para cubrir el extenso exón 15 del gen. En el caso del gen *MYH*, se emplearon un total de 11 amplímeros para analizar los 16 exones del gen. Los fragmentos del 1 al 3 cubrieron los 3 primeros exones del gen, el fragmento 4 incluyó los exones 4 y 5, el fragmento 5 a los exones 6 y 7, el fragmento 6 a los exones 8 y 9, el fragmento 7 a los exones 10 y 11, el fragmento 8 a los exones 12 y 13, y los fragmentos 9, 10 y 11 a los exones 14, 15 y 16, respectivamente.

Todos los oligos utilizados llevaban incorporados en su extremo 5' la misma secuencia de M13 para su posterior secuenciación directa e inversa.

M13.F: GTTGTAAAACGACGGCCAGT

M13.R: CACAGGAAACAGCTATGACC

Las reacciones de PCR se realizaron con el sistema AmpliTaq de Applied Biosystems en un volumen final de 25 ul conteniendo:

ADN	50ng
Oligonucleótidos	2,5ul
Tampón	2,5ul
Nucleótidos	2ul
Cl ₂ Mg (25mM)	2ul
Taq polimerasa	1U
Agua	Hasta 25ul.

La PCR se realizó en un termociclador Veriti de Aplid Biosystems utilizando el ciclo:

Activación inicial	98°	10'
40x	96°	10''
	60°	30''
	72°	1'
Extensión final	72°	10'

Todos los productos de amplificación fueron analizados mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2% con un marcador de peso molecular para confirmar la presencia del fragmento y la especificidad de las amplificaciones antes de proceder a su secuenciación.

4.3 Secuenciación

Previo a la secuenciación, los amplímeros fueron tratados con exonucleasa y fosfatasa alcalina para eliminar los restos de nucleótidos trifosfato y los oligonucleótidos que quedaron sin reaccionar en la reacción de PCR previa.

La reacción de secuenciación se realizó utilizando el sistema BigDye v1.1 de Applied Biosystems en un volumen final de 10ul. Los componentes de la reacción fueron:

Producto de PCR purificado	1ul
Tampón BigDye	1ul
Oligo M13(F/R)(5uM)	1ul
BigDye v1.0	1ul
Agua	Hasta 10ul.

La reacción de secuenciación se realizó en un termociclador Veriti utilizando el siguiente protocolo:

Activación Inicial	98°	1'
37x	98°	30''
	55°	30''
	60°	4'

Una vez concluida la reacción, los 10ul del producto de secuenciación se filtraron en columnas Performa de EdgeBio a 850xg durante 2' para eliminar los terminadores no incorporados. Al

volumen resultante de la filtración se le añadieron 10ul de formamida y se desnaturalizó durante 3' a 98°C; tras lo que se mantuvo a 4°C hasta su análisis.

El producto de la reacción de secuenciación se sometió a electroforesis capilar en un bioanalizador ABI3500 y fue analizado con el software Sequencing Analysis y posteriormente alineado y anotado con SeqScape.

5. ANÁLISIS DEL EFECTO FUNDADOR.

Para confirmar el origen común de la mutación identificada, se estableció el haplotipo en torno al gen *APC* en un total de 33 casos índices portadores de la misma (de los 28 casos índice de las familias de este estudio y de 5 más que aparecieron posteriormente desde el laboratorio de Genética). Para la construcción de este haplotipo se utilizaron 8 microsatélites localizados a ambos extremos del gen. En la tabla suplementaria 3 del Anexo II se detallan los microsatélites utilizados, su distancia al gen *APC* y los oligonucleótidos utilizados para su amplificación.

La amplificación de los microsatélites se realizó mediante una PCR estándar en un volumen final de 25ul. que contenían:

ADN	50ng
Oligonucleótidos	2,5ul
Tampón	2,5ul
Nucleótidos	2ul
Cl ₂ Mg	2ul
Taq polimerasa	1U
Agua	Hasta 25 ul

Las PCRs se realizaron en un termociclador Veriti de Applied Biosystems utilizando el ciclo:

Activación inicial	98°	10'
40x	96°	10''
	60°	30''
	72°	1'
Extensión final	72°	10'

Para establecer la fase del haplotipo asociada a la mutación, se amplificaron los 8 marcadores en 3 familiares, dos portadores y uno no portador, de cada caso índice. Para aumentar la informatividad de los marcadores se evitó en todos los casos que estos familiares lo fueran de primer grado respecto de los casos índices. Para determinar las frecuencias alélicas de los distintos marcadores en la población general, se tomó como población control a 33 familiares no portadores analizados, así como los alelos no afectados de los individuos portadores.

Los productos de amplificación fueron sometidos a electroforesis capilar en un bioanalizador ABI3500 para separar los alelos y posteriormente analizados con el software GeneMapper v3.0. Para evitar posibles distorsiones en la migración de las bandas entre las distintas carreras, todos los individuos pertenecientes a la misma familia fueron analizados en paralelo.

6. DATACIÓN DE LA MUTACIÓN.

La estimación de la edad de la mutación se realizó utilizando dos metodologías distintas.

El primer método, propuesto por Serre (Serre *et al.*, 1990) y más tarde utilizado por Risch (Risch *et al.*, 1995) se basa en el decaimiento esperado en el desequilibrio de ligamiento existente entre la mutación y los marcadores analizados en las sucesivas generaciones, aceptando el modelo más sencillo de genealogía, en el que todas las copias del alelo mutado tienen un mismo tiempo de coalescencia (genealogía en estrella). En realidad lo que se estima con este método no es la

edad de la mutación sino el número de generaciones transcurridas desde el antecesor común más reciente (ACMR) de todos los alelos mutados analizados.

La fórmula propuesta para la estimación del número de generaciones transcurridas desde el ACMR es:

$$\hat{g} = \frac{\ln(\delta)}{\ln(1-\theta)}$$

Donde " θ " representa la frecuencia de recombinación entre un determinado marcador polimórfico y el locus de la mutación. El término δ es una medida del desequilibrio de ligamiento existente entre ambos locus y su valor se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\delta = (P_d - P_n) / (1 - P_n)$$

P_d y P_n son las frecuencias del alelo del marcador ligado a la mutación en los cromosomas portadores (P_d) y en la población general (P_n).

Una limitación de este método es la situación extrema de ligamiento, ya sea que el desequilibrio de ligamiento sea total ($P_d=1$) o que este sea nulo ($P_d=P_n$), por lo que no todos los marcadores son aptos para este cálculo.

Labuda (Labuda *et al.*, 1996) demostró que las estimaciones realizadas por Risch (Risch *et al.*, 1995) estaban muy probablemente sesgadas a la baja al no tener en cuenta la influencia de la tasa de crecimiento de la población en el cálculo de la edad de las mutaciones y propuso el siguiente factor de corrección:

$$- (1/r) \ln[\theta e^r / (e^r - 1)]$$

Donde r representa la tasa de crecimiento de la población estimada durante el periodo de tiempo analizado.

El otro método utilizado, basado en el trabajo realizado por Rannala y Slatkin (Rannala and Slatkin, 1998) y más tarde ampliado por Rannala y Reeve (Rannala and Reeve, 2001), permite aprovechar la información no de un solo marcador sino del haplotipo completo para hacer una estimación directa de la edad de la mutación. En él se emplean las cadenas de Markov Monte Carlo (CMMC) para estimar la función de verosimilitud de los distintos haplotipos identificados,

muestreando entre las diversas topologías de todos los posibles árboles genealógicos y tiempos de coalescencia, así como el haplotipo sobre el que surge la mutación y la posición relativa de este locus respecto a los marcadores analizados. Este método, implementado en el software DMLE+ 2.3 (<http://www.dmle.org/>), permite tener en cuenta la tasa de crecimiento de la población así como los procesos selectivos que afectan al locus analizado.

Los parámetros necesarios para correr el programa son: los diversos haplotipos identificados en los cromosomas portadores de la mutación así como en los cromosomas normales, la distancia de mapa entre cada uno de los marcadores y el alelo mutado, la fracción que los alelos analizados representan del total de alelos mutados existentes y por último, la tasa de crecimiento de la población estimada durante el periodo de tiempo analizado.

Quizá el parámetro más especulativo entre todos los requeridos por el programa, sea el de la fracción del total de alelos mutados analizados, dado que el número total de alelos mutados existentes es un dato desconocido. En nuestra opinión, el elevado número de casos identificados en un área geográfica tan delimitada y el hecho de que las únicas referencias existentes a la misma en la literatura científica internacional correspondan a individuos que probablemente sean originarios de esta misma región (Gómez-Fernández *et al.*, 2009; Rivera *et al.*, 2011), son claros indicios de que esta mutación surgió en el área del Valle de Ricote. Por otra parte, el número de nuevos individuos portadores identificados ha ido disminuyendo claramente en los últimos años, a pesar del esfuerzo empleado en su detección. Todo esto nos hace suponer que los 213 casos identificados hasta la fecha de realización de este análisis, suponen una fracción sustancial del total de individuos portadores existentes, que estimamos podrían ser entre 250 y 300. Por tanto, los 28 casos índices utilizados para generar el haplotipo de riesgo representarían entre el 9 y el 11% del total de casos existentes.

Para el cálculo de la tasa de crecimiento de la población se utilizaron los censos existentes desde el año 1494 hasta nuestros días en las diversas poblaciones del Valle de Ricote (Lisón Hernández, 2008). La tasa resultante fue de 0,14.

Se asumió un tiempo por generación de 25 años y una distancia de mapa de 0,66cM/Mb que fue calculada utilizando el mapa deCODE para la región del cromosoma 5 donde se localizan el gen *APC* y los microsatélites analizados (Kong *et al.*, 2002).

El programa se hizo correr 5 veces con cada tasa de crecimiento poblacional y en cada carrera se lanzaron dos cadenas CMMC. Cada CMMC consistió en un total de 1×10^6 iteraciones de

“calentamiento” y otras 1×10^6 iteraciones “reales”. Para evaluar la convergencia entre ambas CMMC en cada carrera se utilizó el test propuesto por Gelman (Gelman, 1996).

7.- ESTADÍSTICA.

Debido a la naturaleza exploratoria del estudio, no se ha realizado una estimación del tamaño muestral, y se han incluido todos los casos disponibles para su análisis. Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS Versión 23.0 (Chicago, IL, US). Se realizó un estudio descriptivo de las principales variables. Se comprobó la distribución de las variables mediante las pruebas de bondad de ajuste: Kolmogorov-Smirnov y Shaphiro-Wilks. Las variables cuantitativas se compararon mediante la técnica T-Student para muestras independientes en aquellas variables que seguían una distribución normal o mediante test no paramétricos, técnica U de Mann Whitney, si no seguían una distribución normal. Las variables cualitativas se compararon mediante la técnica de Ji-Cuadrado. Los estudios de correlación se realizaron mediante el método de correlación de Pearson o método de Spearman en caso de que la variable no siguiera una distribución normal. El estudio de supervivencia se realizó mediante la técnica de Kaplan-Meier y el método de riesgos proporcionales o técnica de regresión de Cox.

A continuación se describe la definición de las principales variables de tiempo utilizadas:

- Edad del diagnóstico de la enfermedad: Edad del paciente en el momento en el que se dispone de la confirmación molecular de la presencia de la mutación. Para ello se utilizó la fecha del informe del laboratorio de genética confirmatorio del estado de portador.

- Supervivencia Libre de Evento: Se consideró evento, el diagnóstico de cáncer colorrectal y la supervivencia libre de evento, el intervalo entre el nacimiento y el primer caso de cáncer colorrectal.

- Supervivencia Global del cáncer colorrectal: Intervalo desde la fecha de diagnóstico del CCR hasta la fecha de muerte (por cualquier causa). Los pacientes que continuaban vivos se censuraron en el momento del último seguimiento.

- Tasa anual de nuevos pólipos: Número de nuevos pólipos que se detectan entre las colonoscopias.

RESULTADOS

1. CASOS ÍNDICE. Presentación de los casos índice. Diferencias en función de origen en cribado o clínica. Patrón de herencia.

Presentación de los casos índice (CI).

De los 28 casos índice que se analizan en este trabajo, dieciséis (57,1%) fueron remitidos a la Unidad de Consejo Genético (UCG) del HMM en Murcia desde el Programa de Cribado Poblacional de Cáncer Colorrectal de la Región de Murcia. El resto de casos provenían de otros servicios hospitalarios como son: cinco (17,9%) del Servicio de Hematología y Oncología médica del Hospital Morales Meseguer a raíz de una valoración inicial por sospecha de cáncer familiar en sujetos diagnosticados de CCR; tres (10,7%) del Servicio de Digestivo del HMM para estudio genético tras un diagnóstico endoscópico de cuadro polipósico fuera del programa de cribado poblacional; dos (7,1%) del Servicio de Cirugía General del HMM y dos (7,1%) desde el Centro de Bioquímica y Genética clínica del H. U. Virgen de Arrixaca.

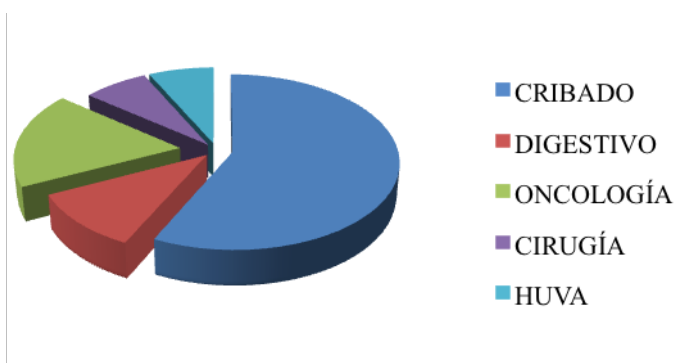


Figura 6. Servicio médico de procedencia de los 28 casos índice remitidos a UCG.

En el Anexo I se muestran los árboles genealógicos de todos los casos índices incluidos en este trabajo tal y como se presentaron en la consulta de la UCG, así como la información inicialmente recogida de cada uno de ellos por lo que respecta a la procedencia del caso origen desde el cribado o no, edad de diagnóstico, número de pólipos, diagnóstico de CCR, realización de colectomía, sospecha de síndrome de cáncer hereditario y población de origen.

Las veintiocho familias provenían geográficamente de la Vega Media del Segura y el Valle de Ricote en Murcia. En las figuras 7 y 8 se indica el municipio de origen de cada una de estas familias, siendo Archena -con nueve- la población que más familias aporta a la serie, seguida de Las Torres de Cotillas y Alguazas que lo hacen con tres familias cada una y Campos del Rio y Murcia capital con dos.



Figura 7. Mapa de la Región de Murcia con la localidad de origen de las distintas familias (cada marca roja corresponde a una de las 28 familias).

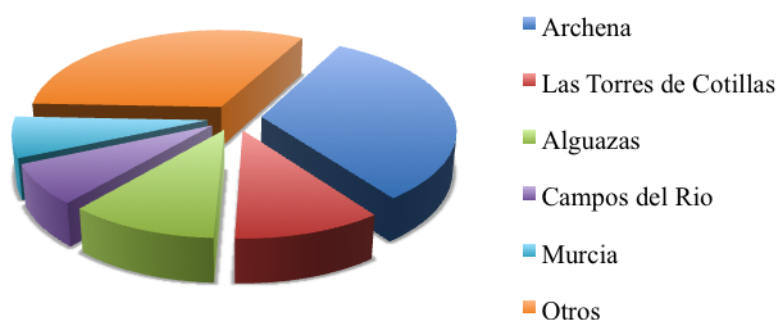


Figura 8. Distribución de los CI o familia por localidad de origen.

Diferencias en función del origen del CI en cribado o clínica.

La mediana de edad del diagnóstico de la poliposis colónica, teniendo en cuenta los 28 casos índice, fue de 61 años (rango 46-79). Esta edad fue ligeramente mayor en los 12 casos seleccionados para estudio genético por sospecha clínica de síndrome hereditario (mediana 62, rango: 46-76) que en aquellos 16 provenientes del cribado poblacional (mediana 58, rango: 51-79), aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,728$).

Por lo que respecta al CCR, este fue diagnosticado en 10 de los 28 probandos (35,7%) con una mediana de edad de 65 años (rango: 50-76). Únicamente uno de ellos pertenecía al grupo procedente del cribado (6,25% de este grupo) mientras los 9 casos de CCR restantes habían sido seleccionados por sospecha clínica de síndrome hereditario (75% del grupo). Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa ($p=0,001$). La edad de diagnóstico del caso perteneciente al grupo procedente del cribado fue de 61 años, mientras que la edad media de diagnóstico en el grupo con sospecha de síndrome hereditario fue de 68 años.

También se observaron diferencias significativas entre ambos grupos cuando se analizó el estadio de los CCR al diagnóstico (cribado vs sospecha hereditaria). El tumor diagnosticado en el caso procedente del cribado fue clasificado como estadio I, mientras que en el grupo remitido como sospecha hereditaria 3 fueron estadio I, 4 estadio II, 1 estadio III y 1 estadio IV ($p=0,036$).

Trece de los casos índice (46,4%) se sometieron a colectomía, observándose también aquí diferencias significativas ($p<0,001$) en función del motivo de selección del caso ya que solo 2 de ellos pertenecían al grupo del cribado (12,5%), mientras que los 11 casos restantes pertenecían al grupo seleccionado por sospecha de clínica (91,7%).

Tabla 3. Resumen de los datos demográficos de los CI. Comparativa según procedencia del cribado poblacional o de la clínica.

	GLOBAL 28 (100%)	Probando CRIBADO 16 (57,1%)	Probando CLÍNICA 12 (42,9%)	p
Hombres	16 (57,1%)	9	7	
Mujeres	12 (42,9%)	7	5	
Edad diagnóstico de PAFA	61	58	62	0,728
Mediana (rango)	(46 -79)	(51-79)	(46-76)	
Sospecha de herencia patrón dominante SI/NO	15 (53,6%)	7 (46,7%)	8 (66,7%)	0,431
Mediana n° pólipos al diagnóstico (rango)	31 (14-66)	37 (17-66)	30 (14-55)	0,108
N° casos CCR (%)	10/28 (35,7%)	1 /16 (6,25%)	9 /12 (75%)	0,001
Edad CCR	65	61	68	NA*
Mediana (rango)	(50 -76)		(50-76)	
N° Colectomizados (%)	13 (46,4 %)	2 (12,5%)	11 (91,7%)	<0,001

*NA= No Aplicable.

Patrón de herencia.

Por lo que respecta a los antecedentes familiares de CCR y/o poliposis ($\geq$ de 10 adenomas), 15 de los 28 CI (53,6%) tenían algún familiar de primer grado afecto por alguna de estas patologías, siendo la mediana de edad del diagnóstico de cáncer en estos familiares de 70 años (rango: 59-84). No existieron diferencias en función de si el CI procedía del cribado o de la clínica. Solo en 10 casos (35,7%) el familiar de primer grado afecto de CCR y/o poliposis era alguno de los progenitores y la mediana de edad del diagnóstico en estos fue de 68 años (rango: 59-78).

2. ESTUDIO DE LOS FAMILIARES DE LOS CI. Datos demográficos y clínicos de los familiares de los casos índice.

Durante el desarrollo de este trabajo se han analizado los datos demográficos y clínicos de un total de 314 familiares de los CI previamente descritos. Todos estos individuos fueron atendidos en la UCG del HMM donde se les ofreció asesoramiento genético y, tras la firma del documento de Consentimiento Informado, se les solicitó test genético. La mediana de seguimiento de toda la serie fue de 56,2 meses (0-76).

De estos 314 familiares de CI a los que se les realizó el test genético; ciento sesenta y siete resultaron portadores de la mutación del exón 2 de *APC* objeto de este trabajo. Uno de los individuos portadores mostró un fenotipo compatible con la PAF clásica, en concreto se trataba de una mujer con CCR y 112 adenomas diagnosticada a los 38 años. Esta mujer resultó ser además portadora en homocigosis de la variante c.504G>A en el gen *MUTYH*. Esta variante, no descrita previamente, se localiza en la última posición del exón 6 y el análisis efectuado sobre el ARNm demostró su carácter patogénico al estar implicada en la pérdida de este exón durante el proceso de edición del ARNm “maduro”. Dado que el fenotipo observado en este caso no era causado únicamente por la mutación en *APC* se decidió descartarlo y no considerarlo en el análisis estadístico por lo que el número definitivo de familiares de los CI analizados fue de 313, ciento sesenta y seis portadores (53%) y 147 no portadores (47%).

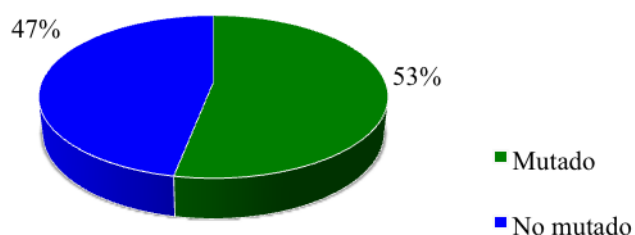


Figura 9. Distribución de los familiares según el estado de portador.

El número de familiares analizados para cada CI fue muy variable con un rango de 0 a 40 y una mediana de 6,5 individuos. Por lo que respecta exclusivamente a familiares portadores, el rango fue de entre 0 y 24 con una mediana de 3.

En el conjunto de los familiares de los CI, la mediana de edad de la serie global fue de 42 años (rango 19-88), sin existir diferencias cuando se calcula esta mediana entre los familiares portadores (42 años, rango: 19-88) y los no portadores (43 años, rango 20-85).

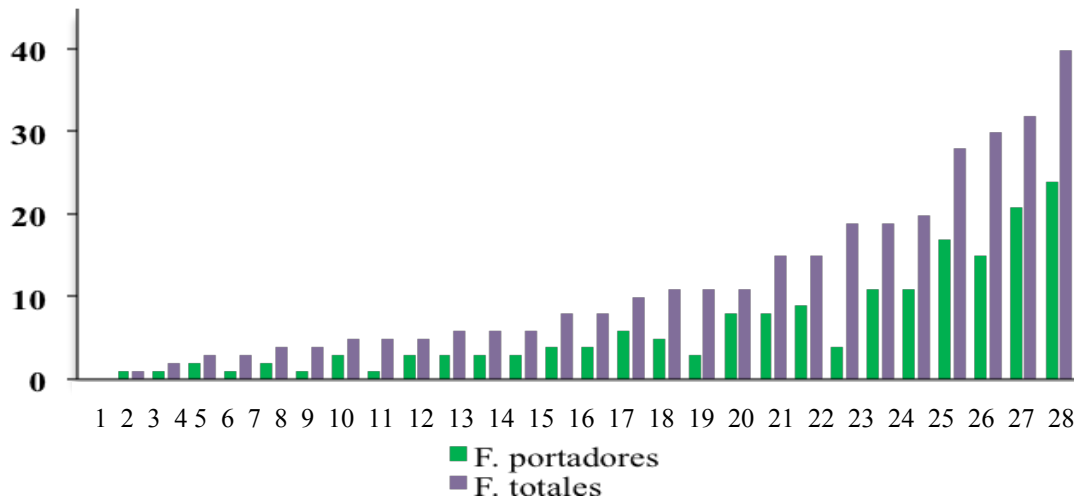


Figura 10. Distribución n° de familiares totales (barra morada) y n° de portadores (barra verde) por CI.

La distribución de sexos en el total de los 313 familiares estudiados fue muy similar con 159 hombres (51%) y 154 mujeres (49%) ($p=0.32$). En el caso de los familiares portadores de la mutación tampoco se observaron diferencias significativas, ochenta y ocho de ellos (53%) fueron varones y los setenta y ocho restantes (47%) mujeres.

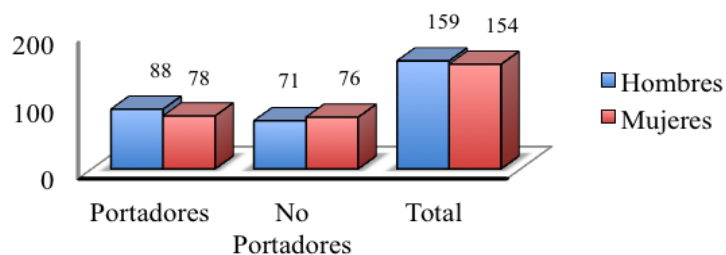


Figura 11. Análisis tasa de portadores de la mutación en relación con sexo. $n=313$

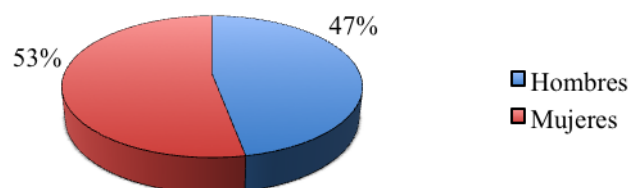


Figura 12. Distribución por sexo en portadores.

Ciento ochenta de los 313 familiares de los CI analizados (57,5%), se realizaron al menos una colonoscopia antes o durante la realización de este estudio. Ciento cuarenta y tres de estas endoscopias (79,4%) fueron realizadas a portadores de la mutación, mientras que los treinta y siete estudios restantes (20,6%) se realizaron a familiares no portadores ($p<0,001$).

Por otra parte, un total de 134 familiares (42,8%) se realizaron al menos una gastroscopia. Ciento veinticuatro de ellos (92,5%) portadores y los diez restantes (7,5%) no portadores ($p<0,001$).

Entre los familiares de los CIs que resultaron portadores de la mutación, 10 fueron diagnosticados de CCR con una mediana de edad de 57 años (rango: 36-84). De estos 10 casos, seis fueron diagnosticados en estadios localizados (I-II), tres en estadio localmente avanzado (III) y un caso con enfermedad metastásica.

Entre los familiares portadores, 19 habían sido sometidos a algún tipo de cirugía colorrectal mientras que ninguno de los no portadores fue diagnosticado de este tipo de tumor ($p<0,001$) ni fue intervenido ($p<0,001$).

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de familiares respecto al diagnóstico de otros tumores no relacionados clásicamente con la PAF ($p=0,103$).

Tabla 4. Resumen de los procedimientos y diagnósticos oncológicos en 313 familiares de los CIs 166 portadores y 147 no portadores.

	Portador n (%)	No portador n (%)	p	Total
Colonoscopia	143 (79,4)	37 (20,6)	$< 0,001$	180
Gastroscopia	124 (92,5)	10 (7,5)	$< 0,001$	134
Cáncer CR	10	0	$< 0,001$	10
Cirugía CR	19	0	$< 0,001$	19
Otros tumores	8	3	0,103	11

3. DATOS CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN PORTADORA DE MUTACIÓN

En adelante consideramos la población para análisis a los 194 portadores, que incluyen a los 28 CI y los 166 familiares estudiados positivos.

3.1 COLONOSCOPIAS. Análisis detallado de los adenomas y otros hallazgos.

Ciento sesenta y nueve de los 194 (87,1%) portadores de mutación, se realizaron al menos una colonoscopia.

Los motivos para la realización de estas colonoscopias fueron: en 21 casos (12,4%) por sospecha clínica (anemia, dolor, diarrea, obstrucción), en 33 (19,5%) por antecedentes familiares de CCR o pólipos, en 15 (8,9%) por participación en el programa de cribado poblacional y en los 100 casos restantes (59,2%) tras conocerse el resultado positivo del estudio genético.

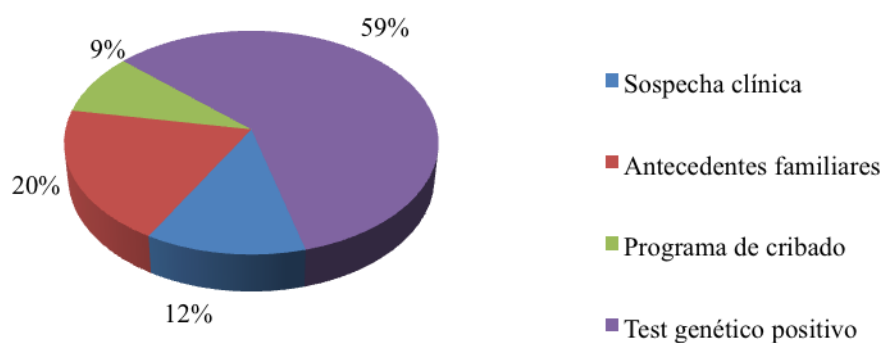


Figura 13. Motivo de la primera colonoscopia en portadores de mutación.

Primera colonoscopia:

Se dispone del número de pólipos identificados en la primera colonoscopia realizada a 169 portadores. La mediana de la distribución de edades de esta primera colonoscopia fue de 39 años, con un rango de 17 a 84 años. A ciento cuarenta y dos de ellos (84%) se les halló al menos 1 pólipo en esta primera colonoscopia (mediana de edad de 39 años, rango 17-84), mientras que en los 27 restantes (16%) no se observó ninguna lesión polipoidea (edad mediana 30 años, rango: 19-63). La mediana de la distribución del número total de pólipos macroscópicos identificados por el endoscopista fue de 9 y el rango de 0 a 88. Por lo que respecta a la histología de los pólipos extirpados en esta primera colonoscopia, se dispone de este dato de 137 de los casos; la mediana de la distribución del número de adenomas de bajo grado fue de 4 y el rango de 0 a 50, mientras que para los adenomas de alto grado la mediana fue de 0 y el rango de 0 a 10. Un total de catorce portadores (10,1%) presentaron adenomas de alto grado/carcinoma *in situ*.

La distribución del número de pólipos hiperplásicos fue una mediana de 0 pólipos y el rango de 0 a 3. Por lo que respecta a "otras histologías" la mediana fue de 0 y el rango de 0 a 1. Dentro de estas se describieron: restos vegetales (1), pipoma (1), leiomioma (1) y pseudolipomatosis (1).

Respecto al CCR, se dispone de datos de 168 portadores. En 17 de ellos (10,1%) se encontró CCR en esta primera colonoscopia. La mediana de la distribución del número de tumores fue de 0 y el rango de 0 a 2. En dos pacientes se identificaron dobles tumores sincrónicos, uno de ellos con ambos tumores localizados en colon proximal y el segundo paciente con un tumor en colon proximal y el segundo en sigma. En la tabla 5 se especifica tanto la localización como el estadio de los 19 tumores encontrados.

Como se comentó anteriormente, treinta y siete familiares no portadores se realizaron al menos una colonoscopia y en 13 de ellos (35,1%) se identificó al menos 1 pólipo, mientras que en los 24 restantes (64,9%) no se observó pólipo alguno. Ninguno de estos 37 familiares no portadores fueron diagnosticados de CCR en su primera colonoscopia.

Segunda colonoscopia:

Ciento treinta y cinco portadores, de los 169 (80%) que se habían hecho una primera colonoscopia, se realizaron una segunda con una mediana de la distribución de edades de 40

años y un rango de 18 a 78. El intervalo medio entre colonoscopias fue de 435 días con un rango entre 106 y 2.710. En 32 de estas colonoscopias (23,7%) no se identificaron pólipos, mientras que sí se identificaron en las 103 restantes (76,3%). La mediana de pólipos fue de 2 y el rango de 0 a 42. Por lo que respecta a la histología, la mediana de adenomas de bajo grado fue de 3 con un rango de 0 a 36 y la de adenomas de alto grado de 0 con un rango de 0 a 3. En dos casos (1,48 %) se diagnosticó CCR en esta segunda colonoscopia, ambos en estadios I, uno en colon ascendente y el otro en recto.

Tercera colonoscopia:

Noventa y cinco portadores, de los 135 (70,4%) que se habían hecho una segunda colonoscopia, se hicieron una tercera con una mediana de edad de 44 años y un rango entre 20 y 79 años. El intervalo medio entre ambos procedimientos fue de 493 días (rango 94 -1442).

En este caso, 74 portadores (77,9%) presentaron pólipos y veintiuno (22,1%) no. La mediana de pólipos fue de 2 (rango 0-26), específicamente la mediana de adenomas de bajo grado fue de 3 (0-21) y la de adenomas de alto grado de 0 (0-2). Únicamente dos pacientes tuvieron adenomas de alto grado. En esta tercera colonoscopia no se detectó cáncer en ninguno de los portadores.

Cuarta colonoscopia:

Sesenta y seis portadores, de los 95 (69,5%) que se habían realizado una tercera colonoscopia, se hicieron una cuarta antes de cerrar el periodo de toma de datos, con una mediana de edad de 49 años y un rango entre 26 y 79. En este caso el intervalo medio entre colonoscopias fue de 514 días con un rango entre 97 y 1736, encontrándose pólipos en 53 portadores (80,3%) y siendo el resultado negativo en los 13 restantes (19,7%).

La mediana de la distribución del número de pólipos descritos por el endoscopista, fue de 3 con un rango entre 0 y 15. Por histologías, la mediana de los adenomas de bajo grado fue de 3 con un rango entre 0 y 14. Ningún portador presentó adenomas de alto grado/carcinoma *in situ* ni CCR en su cuarta colonoscopia.

Tabla 5. Resumen de los hallazgos en las distintas colonoscopias en individuos portadores.

Colonoscopia		1ª		2ª		3ª		4ª	
		N	%	N	%	N	%	N	%
N		169		135		95		66	
Edad	mediana	39		40		44		49	
	rango	17-84		18-78		20-79		26-79	
Pólipos si/no	si	142	84	103	76,3	74	77,9	53	80,3
	no	27	15,9	32	23,7	21	22,1	13	19,7
Número de Pólipos	mediana	4		2		2		3	
	rango	0-88		0-42		0-26		0-15	
Adenomas bajo grado	mediana	4		3		3		3	
	rango	0-50		0-36		0-21		0-14	
Adenomas alto grado/CIS	mediana	0		0		0		0	
	rango	0-10		0-3		0-2		0	
Hiperplásicos	mediana	0		0		0		0	
	rango	0-3		0-8		0-4		0-2	
Otras histologías	mediana	0		0		0		0	
	rango	0-1		0-2		0-1		0-3	
Localización de los pólipos	n =	139		103		74		53	
	CA/Trans	120	86,3	79	76,7	61	82,4	42	79,2
	CD/Sigma	90	64,7	74	71,8	36	48,6	32	60,4
	Recto	39	28,1	12	11,7	15	20,3	8	15,1
CCR	0	151	89,9	133	98,5	95	100	66	100
	1	15	8,9	2	1,5	0	0	0	0
	2	2	1,2	0	0	0	0	0	0
Localización CCR	CA/Trans	10	52,6	1	50	0	0	0	0
	CD/Sigma	5	26,3	0	0	0	0	0	0
	Recto	4	21,1	1	50	0	0	0	0
Estadio AJCC CCR	I	5	26,3	2	100	0	0	0	0
	II	8	42,1	0	0	0	0	0	0
	III	2	10,5	0	0	0	0	0	0
	IV	4	21,1	0	0	0	0	0	0

Abreviaturas: N = número; CIS= Carcinoma *in situ*; CA/Trans= Colon ascendente o transverso; CD/Sigma = Colon descendente o sigma; CCR = Carcinoma colorrectal

Histología y localización de los pólipos totales.

Por lo que respecta a la histología de los pólipos, se revisaron todos los informes de anatomía patológica de las cuatro primeras colonoscopias anteriormente descritas; en ellos se describen un total de 2.477 pólipos con la distribución que se muestra en la tabla 6, también a modo de comparación se presentan las histologías de los pólipos identificados en las 37 colonoscopias realizadas a los familiares no portadores de la mutación en el gen APC objeto de este estudio.(Figura 14)

Tabla 6. Comparativa de las distintas histologías de pólipos entre familiares portadores y no portadores de mutación.

	Portadores	No portadores
N sujetos con colonoscopia	169	37
Nº adenomas bajo grado (%)	2.273 (91,8)	18 (23)
Nº adenomas alto grado (%)	45 (1,8)	1 (1,3)
Nº pólipos hiperplásicos (%)	133 (5,4)	54 (71,1)
Nº pólipos otras histologías (%)	26 (1)	3 (3,9)
Nº Pólipos Totales	2.477	76

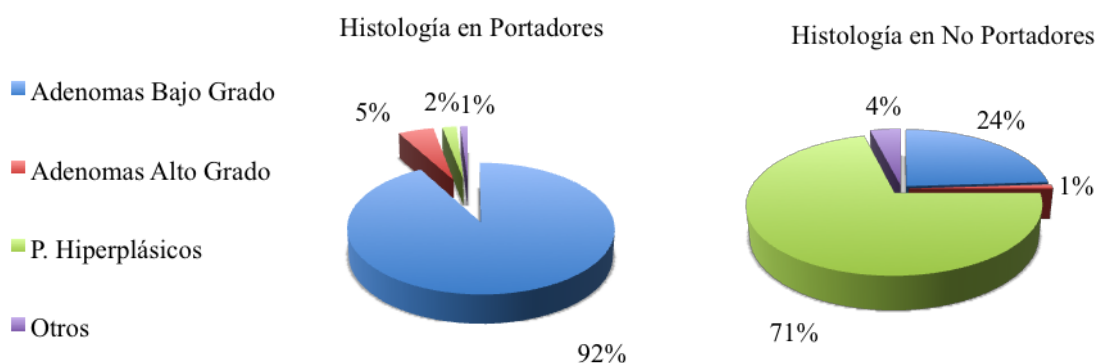


Figura 14. Distribución de las distintas histologías de los pólipos en portadores y no portadores.

Con respecto a la localización de los pólipos, disponemos de este dato de 143 de los portadores; el 93,7% de ellos los presentaban en colon ascendente/transverso, el 78,3% en descendente/sigma y el 30,1% presentaban pólipos en el recto. Por lo que pudimos comprobar que siendo la afectación pancolónica, la tendencia es a una mayor distribución de los pólipos en los tramos proximales del colon.

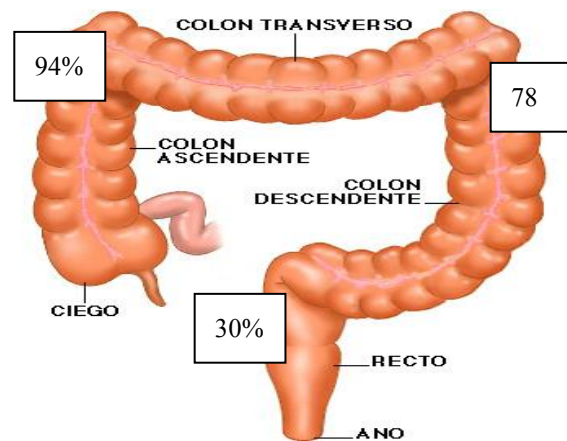


Figura 15. Localización de los pólipos en colon.

Descripción y análisis de los adenomas (bajo y alto grado).

En la Tabla 7 se muestra un resumen de las lesiones (adenomas) hallados durante el seguimiento a lo largo de un máximo de cuatro colonoscopias en individuos portadores de la mutación categorizados por grupos de edad.

Tabla 7. Hallazgos de adenomas en cuatro primeras colonoscopias categorizadas por edad.

Colonoscopia	Adenomas		Rango de edad (años)						
			≤ 20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	≥ 70
1ª	Todos	169	3	28	56	23	24	22	13
	ABG mediana (rango)		1 (0-2)	1 (0-4)	3 (0-17)	7 (1-50)	13 (0-42)	8 (1-30)	10 (0-50)
	AAG mediana (rango)		0	0	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-10)
2ª	Todos	135	2	21	46	19	20	19	8
	ABG mediana (rango)		0	1 (1-5)	2 (0-13)	2 (1-16)	12,5 (0-36)	10 (0-30)	1 (1-17)
	AAG mediana (rango)		0	0 (0-1)	0	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-3)
3ª	Todos	95	2	14	29	14	16	17	3
	ABG mediana (rango)		0	1 (0-4)	1 (0-9)	6 (0-17)	5,5 (1-21)	5,5 (0-16)	1,5 (1-2)
	AAG mediana (rango)		2 (2-2)*	0	0	0	0 (0-1)	0	0
4ª	Todos	66	0	6	20 (21)	12	13	12	2
	ABG mediana (rango)		0	2 (1-3)	1,5 (1-8)	7 (1-12)	4,5 (1-14)	5 (0-8)	9 (9-9)**
	AAG mediana (rango)		0	0	0	0	0	0	0

Abreviaturas: ABG : Adenomas bajo grado; AAG: Adenomas de alto grado. // * En el grupo de menos de 20 años hay un portador que presentó dos pólipos adenomatosos de alto grado en su tercera colonoscopia. ** En el grupo de mayor edad (≥70a), solamente tenemos datos de número de adenomas de bajo grado de un sujeto que presentó nueve adenomas en su cuarta colonoscopia. Este portador se había realizado su 3ª colonoscopia un año antes donde se habían resecado dos adenomas de bajo grado (los cuantificados por el patólogo) pero el endoscopista había visualizado mayor número que no pudieron ser resecados en dicho procedimiento, por ello se realizó colonoscopia en quirófano practicándose colectomía derecha y encontrándose 9 adenomas de bajo grado en la pieza quirúrgica.

Presentación y evolución de la poliposis colónica.

Con el fin de obtener información respecto de la variabilidad en la forma de presentación de la enfermedad (presentación basal), se procedió al análisis del número de adenomas de bajo y alto grado hallados en la primera colonoscopia realizada. Se dispuso de este dato en 137 portadores que no habían sido previamente sometidos a cirugía digestiva y mantenían por tanto el colon intacto.

1ª Colonoscopia: Situación basal.

La mediana de la distribución del número de adenomas en la colonoscopia basal fue de 4 con un rango entre 0 y 50. En la tabla 8 se muestra la distribución de frecuencias del número de adenomas identificados en esta primera colonoscopia. Resulta destacable que ningún portador, independientemente de su edad, hubiera desarrollado más de 50 adenomas y por otra parte que más de la mitad de los casos presentaban un máximo de 5 adenomas en el momento de esta primera inspección.

Tabla 8. Distribución de frecuencias de adenomas de bajo y alto grado hallados en la primera colonoscopia.

Adenomas bajo grado			Adenomas alto grado		
Adenomas	Portadores		Adenomas	Portadores	
N	N	%	N	N	%
0	9	6,6	0	123	89,8
1-5	67	48,9	1	7	5,1
6-10	26	19	2	4	2,9
11-20	21	15,3	3	2	1,5
21-50	14	10,2	10	1	0,7
>50	0	0	>10	0	0
Total	137	100	Total	137	100

Por lo que respecta a la asociación entre la edad y el número de pólipos adenomatosos observados en esta primera colonoscopia, la figura 16 muestra que existe una correlación positiva entre ambas variables, siendo el índice de correlación r de Pearson igual a 0,51 ($p<0,001$). En general, como se puede observar en la figura, existe una tendencia a identificarse un mayor número de pólipos cuanto mayor es la edad de realización de la primera colonoscopia, siendo de destacar un considerable aumento en la dispersión de los datos con el incremento de

la edad de los portadores. Cuando se realizó este mismo análisis en los familiares no portadores de mutación que se habían realizado alguna colonoscopia, se comprobó la ausencia de correlación entre ambas variables en este caso ($r = 0,15$; $p = 0,39$). (Figura 17)

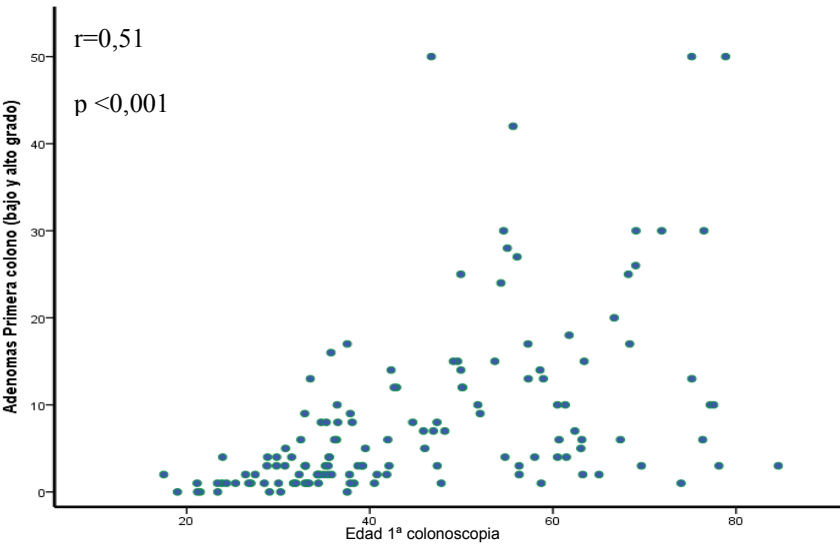


Figura 16. Relación entre el número de adenomas y edad de la primera colonoscopia en portadores.

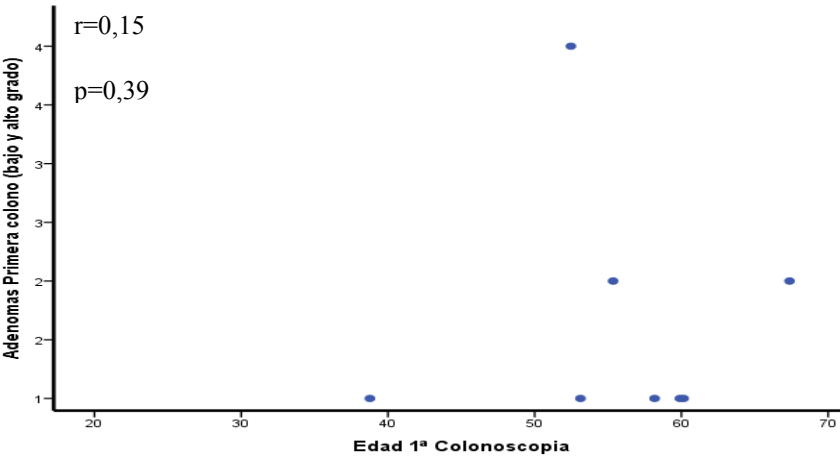


Figura 17. Relación entre el número de adenomas y edad de la primera colonoscopia en no portadores.

Para caracterizar el fenotipo de la enfermedad en lo que atañe al desarrollo de adenomas colónicos en las distintas edades, se procedió a analizar el número de adenomas identificados en la primera colonoscopia respecto de la edad a la que se realiza esta prueba, los datos se

muestran en la tabla 9. Resulta destacable el hecho de que por debajo de los 30 años ninguno de los individuos analizados presentaba más de 10 adenomas y, por otra parte, a todos los individuos con 40 años o más se les identificó al menos 1 adenoma en esta primera inspección. El incremento progresivo en número de pólipos adenomatosos identificados a medida que aumenta la edad a la que se realiza la prueba fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Como queda reflejado en la figura 18 lo más probable es que los individuos analizados hubieran desarrollado entre 1 y 10 adenomas, en casi todos los grupos de edad.

Tabla 9. Número de adenomas bajo y alto grado en primera colonoscopia en función de la edad del procedimiento.

	Rango de edad (años)		Adenomas Primera Colonoscopia Categorizados en 5 categorías				Total
			0	1-10	11-20	21-50	
Edad 1ª Colonoscopia (categorizada por edad de realización)	<20	N	1	1	0	0	2
		%	50%	50%	0%	0%	100%
	20 -30	N	4	15	0	0	19
		%	21,1%	78,9%	0%	0%	100%
	30-40	N	2	41	3	0	46
		%	4,3%	89,1%	6,5%	0%	100%
	40-50	N	0	13	6	2	21
		%	0%	61,9%	28,6%	9,5%	100%
	50-60	N	0	7	7	5	19
		%	0%	36,8%	36,8%	26,3%	100%
	60-70	N	0	12	4	3	19
		%	0%	63,2%	21,1%	15,8%	100%
	>70	N	0	6	1	4	11
		%	0%	54,5%	9,1%	36,4%	100%
	Todas las edades	N	7	95	21	14	137
		%	5,1%	69,3%	15,3%	10,2%	100%

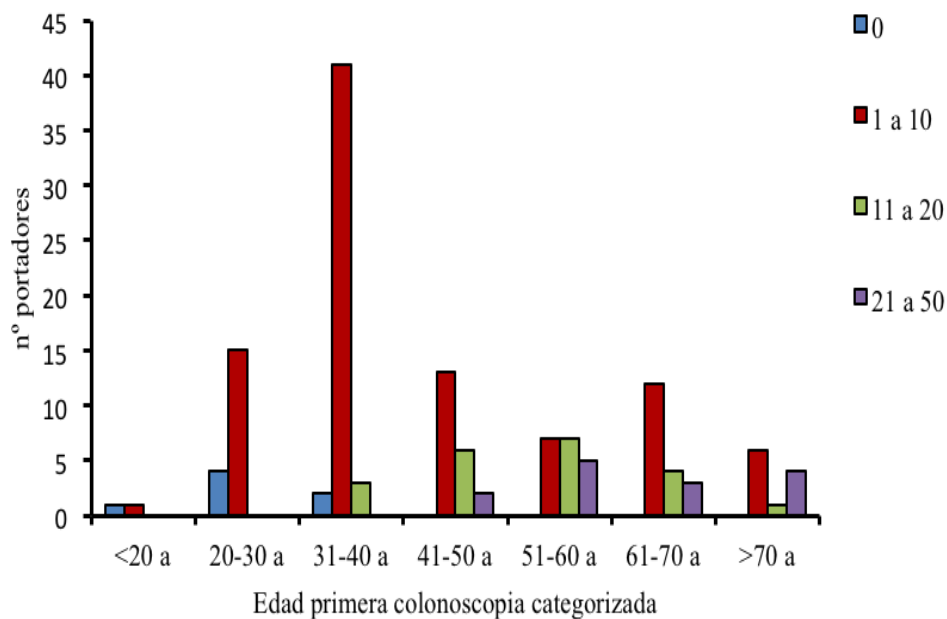


Figura 18. Número de adenomas en 1º colonoscopia categorizado por edad.

Evolución de la poliposis colónica.

El seguimiento de los pacientes en el tiempo, nos permitió analizar en 194 portadores el dato de sumatorio de adenomas identificados a cada individuo durante un máximo de cuatro colonoscopias. La mediana de la distribución de este sumatorio fue de 9 con un rango entre 0 y 67.

Se analizó la relación existente entre el sumatorio de adenomas totales (bajo y alto grado) identificados a lo largo de un máximo de cuatro colonoscopias y la edad del individuo, tomándose como edad la del último seguimiento.

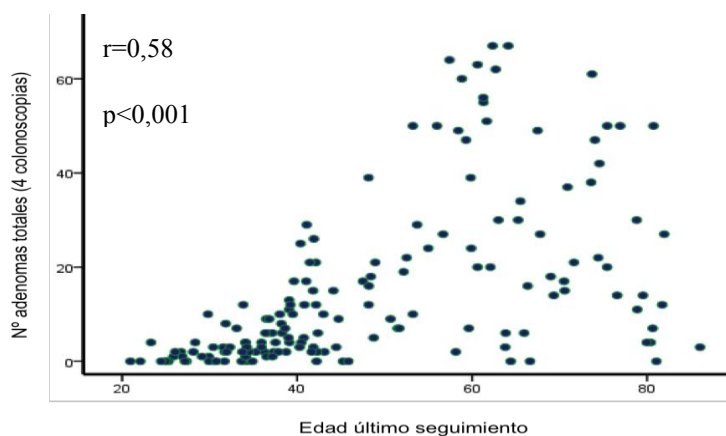


Figura 19. Relación entre tasa de adenomas totales y edad del último seguimiento en portadores.

Como se puede observar en la figura 19, existe una correlación positiva moderada entre ambas variables, siendo el índice de correlación de Pearson r igual a 0,58 ($p < 0,001$). Al igual que ocurría en el caso de la colonoscopia inicial, se puede observar una evidente tendencia al incremento de la dispersión con el aumento de la edad.

Tasa de recurrencia.

En la literatura existen algunos trabajos publicados que tratan de perfilar el riesgo de aparición de nuevos adenomas después de una polipectomía endoscópica completa con la idea final de conseguir adaptar los protocolos y los intervalos de seguimiento apropiados tras la resección de los pólipos. No hemos encontrado ningún trabajo que se centre en pacientes o familias con poliposis adenomatosa familiar atenuada.

En este trabajo quisimos analizar qué factores podían estar relacionados con la tasa de aparición de estos nuevos adenomas (tasa de recurrencia) tras una colonoscopia previa sin pólipos o con polipectomía completa. Consideramos para ello solamente los datos de los portadores que mantenían un colon íntegro, es decir aquellos que no habían sido sometidos a cirugías profilácticas de colon y que se habían realizado al menos dos colonoscopias. Para este análisis establecimos 3 intervalos de tiempo. El intervalo 1 comprendió el periodo entre la primera y la segunda colonoscopia, el intervalo 2 el periodo entre la segunda y la tercera colonoscopia y el intervalo 3 entre la tercera y la cuarta.

Para el intervalo 1 se dispuso de los datos de un total de 109 colonoscopias con una mediana de edad de los individuos analizados de 38 años (rango 17-77). La mediana del tiempo transcurrido en este intervalo fue de 14,3 meses y la tasa de recurrencia de nuevos adenomas fue de 1,3 adenomas/año. Para el intervalo 2 se contó con la información obtenida de 96 colonoscopias, la mediana de edad de los casos fue de 42 años (rango 17-76). La mediana del tiempo transcurrido entre colonoscopias fue de 16,2 meses y la tasa de nuevos adenomas de 1,1/año. Para el intervalo 3 se obtuvo información de 66 colonoscopias realizadas a individuos con una mediana de edad de 44 años (rango 21-76). La mediana del tiempo entre colonoscopias en este intervalo fue de 16,9 meses y la tasa de recurrencia de nuevos adenomas fue de 1,9/año.

Tabla 10. Recurrencia de nuevos adenomas en los distintos intervalos entre colonoscopias.

	N	Edad Mediana (rango)	Tiempo (meses)	Tasa recurrencia (nuevos adenomas/año)
Intervalo 1	109	38 (17-77)	14,3	1,3
Intervalo 2	96	42 (17-76)	16,2	1,1
Intervalo 3	66	44 (21-76)	16,9	1,9

Las diferencias observadas respecto a la edad a la que se realizaron las colonoscopias, el periodo de tiempo transcurrido entre colonoscopias y la tasa de recurrencia de nuevos adenomas no fue significativa entre los intervalos establecidos. Teniendo en cuenta el tiempo transcurrido total entre la primera y la última colonoscopia de cada portador, la mediana de este seguimiento total fue de 37,2 meses y la tasa de aparición de nuevos adenomas de 1,3 adenomas/año.

En población general, la edad, el sexo y las características de los adenomas -en lo relativo al número, tamaño, localización y grado histológico de los mismos- identificados en la colonoscopia previa, son factores que pueden influir en la recurrencia o aparición de nuevos adenomas en las siguientes colonoscopias (Noshirwani *et al.*, 2000; Nusko *et al.*, 2002; Winawer *et al.*, 2006; von Karsa *et al.*, 2013). Incluso algunos autores han propuesto *scores* de riesgo basados en estos factores que estiman la probabilidad de aparición de adenomas después de una polipsectomía (Facciorusso *et al.*, 2016).

En nuestro caso, procedimos a analizar en qué grado pudieran estar influyendo los factores anteriormente mencionados en la tasa de recurrencia de nuevos adenomas en los individuos portadores de la mutación causante de PAFA objeto de este estudio.

En lo que respecta al sexo de los portadores, no se observaron diferencias significativas entre ellos, con una tasa media anual de recurrencia de nuevos adenomas de 3,8 y 2,8 en varones y mujeres, respectivamente ($p=0,26$).

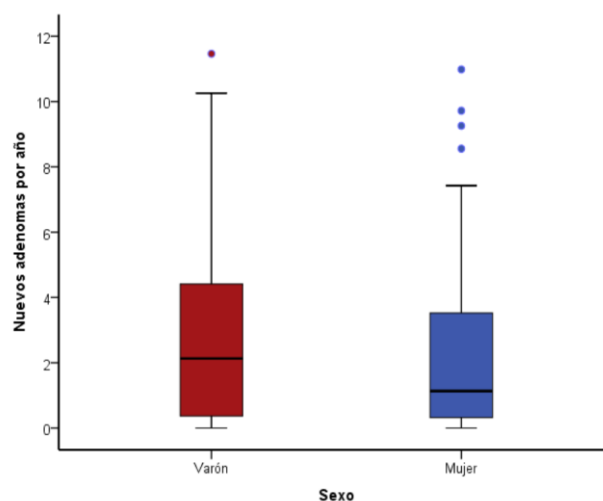


Figura 20. Tasa de formación de nuevos adenomas/año en función del sexo del portador.

Respecto a la edad, se observó un aumento progresivo en la tasa de recurrencia al aumentar la edad de los pacientes analizados. De forma que, en los portadores menores de 30 años la tasa de recurrencia obtenida fue una media de 0,6 adenomas/año. En portadores con edades comprendidas entre 30 y 50 años la tasa de recurrencia fue 2,3 adenomas/año mientras que en los portadores mayores de 50 años esta tasa aumentó hasta los 7,5 adenomas/año ($p < 0,0001$).

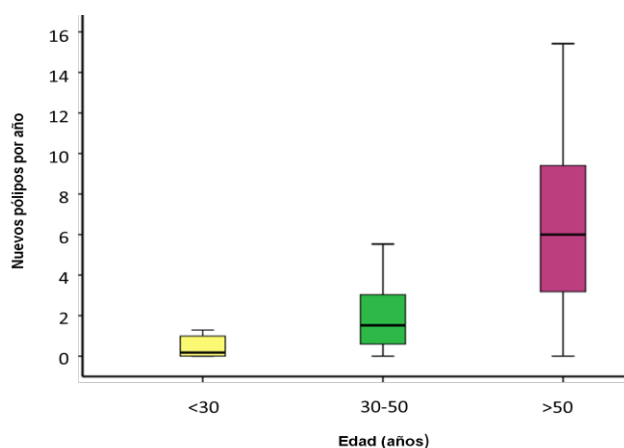


Figura 21. Tasa de formación de nuevos adenomas/año en función de la edad del portador.

Con la idea de analizar la posible influencia del número de adenomas identificados en la colonoscopia previa en la tasa de recurrencia de nuevos adenomas, se agruparon los casos en tres categorías en base al número de adenomas encontrados en esta inspección previa (0 adenomas, entre 1 y 5 adenomas y más de 5 adenomas). En la figura 22 podemos observar como el número de adenomas en la colonoscopia previa se asocia de forma significativa con la presencia de nuevos pólipos en la prueba siguiente. De tal forma que los pacientes con número de adenomas entre 1 y 5 identificados previamente tenían 2,5 veces más probabilidad de tener adenomas (HR 2,54, IC 95% 1,47-4,38; $p < 0,005$) y los pacientes a los que se les había identificado un número mayor de 5 tenían 5 veces más probabilidad de presentarlos en la siguiente colonoscopia (HR 5,12, IC 95% 2,92-8,96; $p < 0,005$), todo ello al comparar con el grupo sin adenomas identificados previamente.

Observamos que el tiempo en desarrollar el nuevo evento (aparición de nuevos adenomas) fue inversamente proporcional al número de adenomas en la colonoscopia previa, de tal manera que en aquellos pacientes con más de 5 adenomas este tiempo se reducía a 13 meses, mientras que los que no presentaban adenomas en la endoscopia previa se prolongaba hasta una media de 28 meses. Por su parte, en el grupo intermedio con entre 1 y 5 adenomas, el tiempo medio transcurrido fue de 16 meses.

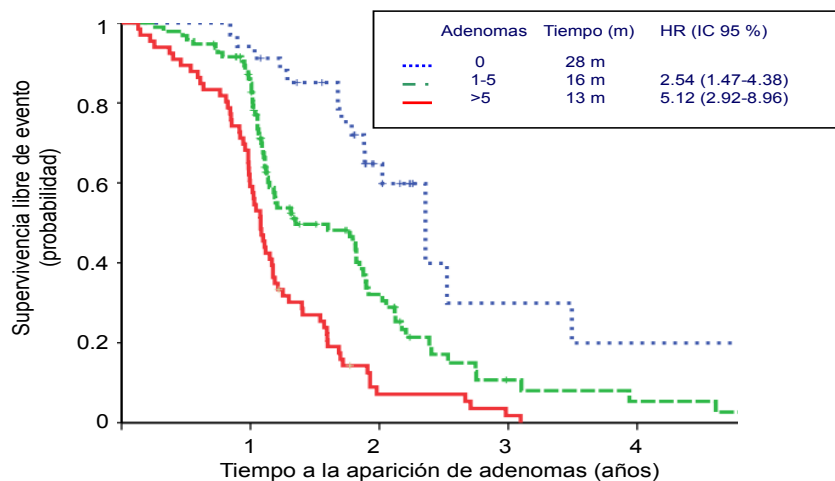


Figura 22. Curvas de aparición de nuevos adenomas en función de nº de existentes en colonoscopia previa.

Tabla 11. Resumen del análisis univariante para formación de nuevos adenomas.

Variable		Adenomas/ año (media)	p	HR (IC 95%)
Edad	<30	0,6	0,0001	
	30-50	2,3		
	>50	7,5		
Sexo	Varón	3,8	0,26	
	Mujer	2,8		

Variable		Tiempo hasta aparición de nuevos adenomas Mediana (meses)	p	HR (IC 95%)
Nº adenomas colonoscopia previa	0	26		1
	1-5	16	<0,05	2,54 (1,47 - 4,38)
	>5	13	<0,05	5,12 (2,92 - 8,96)

El análisis multivariante confirmó estos resultados y demostró que el número de adenomas identificados en la colonoscopia previa fue el único factor de riesgo independiente con influencia significativa en la probabilidad de hallazgo de nuevos adenomas en la colonoscopia siguiente.

Tabla 12. Análisis multivariante de los factores pronósticos de aparición de nuevos adenomas.

		p	HR	95% IC	
				Inferior	Superior
Número de adenomas en colonoscopia previa	0				
	1-5	0,002	3,55	1,57	8,02
	>5	0,000	7,35	3,15	17,15
Edad de colonoscopia previa	<30				
	30-50	0,920	1,04	0,47	2,30
	>50	0,977	1,01	0,42	2,46
Sexo	Hombres/Mujeres	0,809	0,94	0,58	1,52

3.2 GASTROSCOPIAS

Como ya vimos en la introducción, la incidencia de adenomas gástricos es baja (<10-20%) tanto en las formas clásicas como en las variantes atenuadas de PAF y los casos de cáncer gástrico son anecdóticos y casi siempre asociados a pólipos de las glándulas fúndicas (Zwick *et al.*, 1997; Hofgärtner *et al.*, 1999).

En este trabajo quisimos también analizar el grado de penetrancia que tenían los pólipos de estómago y duodeno, así como la incidencia de adenocarcinoma gástrico en nuestra serie, para lo cual revisamos los datos de todas las endoscopias altas realizadas a portadores y no portadores.

Ciento cuarenta y tres portadores (73,7% de los mismos) se habían realizado al menos una gastroscopia en el momento de cerrar el estudio, con una mediana de edad de 37,5 años (rango 18-78). Por otro lado, entre los familiares no portadores solamente 10 de ellos se habían

sometido a dicha técnica endoscópica ($p < 0,001$) con una mediana de edad de 46 años (rango 28-65).

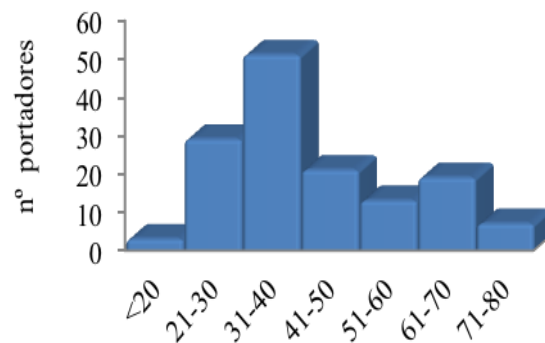


Figura 23. Edad de la gastroscopia en portadores.

Se dispuso de la información obtenida en 145 gastroscopias realizadas a individuos portadores (dos de ellos con dos estudios realizados: 143 individuos y 145 estudios); en 15 de ellas (10,3%) se encontró algún tipo de pólipo gastroduodenal con mediana de 1 (rango 1-3). En doce de los estudios (8,3%) se identificó un solo pólipo, en una gastroscopia (0,7%) se identificaron 2 pólipos y por último, en los estudios de dos portadores (1,4%) se identificaron 3 pólipos.

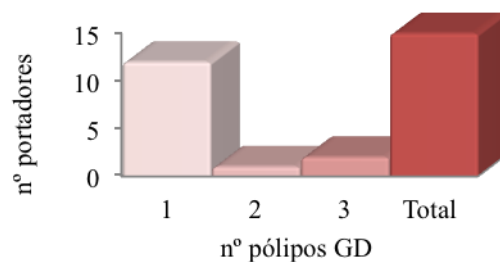


Figura 24. Frecuencias de n° de pólipos gastroduodenales hallados en gastroscopias.

En lo referente a su localización, solo se obtuvieron los datos de siete de los pólipos, estando homogéneamente distribuidos entre las dos localizaciones; 4 (57,1%) en el duodeno y 3 (42,9 %) a nivel gástrico.

Por lo que respecta a la naturaleza de los pólipos, se dispuso del informe anatomopatológico de 13 de ellos; tres (23,1%) fueron catalogados como adenomas, seis (46,1%) fueron pólipos

hiperplásicos y los 4 restantes (30,8%) correspondieron a “otras histologías” entre las que se describieron: pólipo inflamatorio, metaplasia cardial, bulbitis erosiva y hamartoma de las glándulas de Brunner del duodeno.

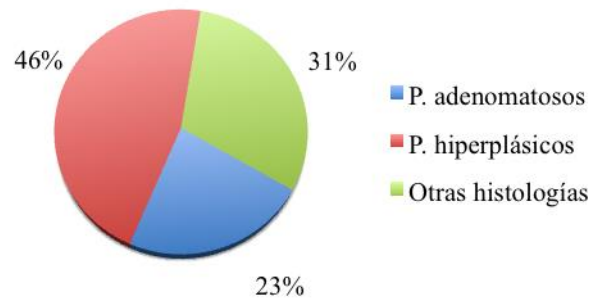


Figura 25. Distribución del subtipo histológico de los pólipos gastroduodenales.

Respecto al cáncer gastroduodenal, ningún individuo de los 194 portadores de la serie fue diagnosticado de este tipo de tumor.

3.3 CÁNCER COLORRECTAL

Veinte de los 194 portadores, 10 casos entre los sujetos probandos y 10 casos entre los familiares de estos, es decir el 10,3% del total de portadores, fueron diagnosticados de CCR. Por el contrario, no se registró ningún caso de CCR entre los familiares no portadores de la mutación ($p < 0,001$).

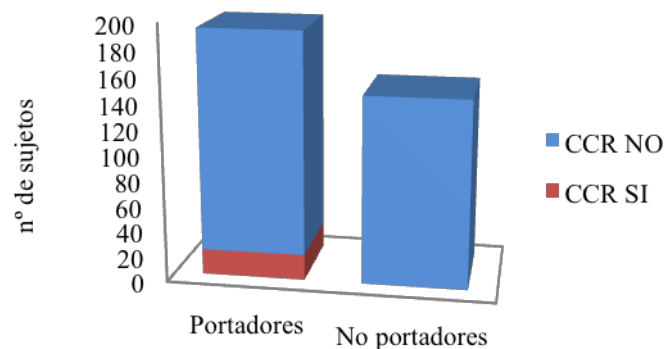


Figura 26. Relación entre estado de portador y diagnóstico de CCR.

Como ha quedado reflejado en el apartado 3.1 referente a la descripción de los hallazgos de las colonoscopias, dos pacientes tuvieron dos tumores sincrónicos en su primera colonoscopia. A efectos de análisis, en estos dos casos disponemos de datos de localización e histología solamente de uno de ellos (el de histología más avanzada).

En uno de los casos de CCR no se llegó a realizar colonoscopia (diagnosticado con enfermedad avanzada con metástasis hepáticas) motivo por el cual en dicho apartado y en el de localización, solo se reflejaban 19 casos; 17 tumores entre las primeras y dos casos en las segundas colonoscopias.

De los 20 pacientes con CCR, catorce (70%) fueron hombres y 6 (30%) mujeres, diferencias estas importantes, aunque no significativas ($p = 0,11$). Como ya se expuso en el apartado inicial de datos demográficos, entre los portadores de la serie no hubo tanta diferencia entre ambos sexos (53% hombres y 47% mujeres).

Con el fin de comprobar si el estado de portador se asociaba a una edad de presentación más temprana de CCR que en los casos esporádicos, se procedió a analizar la edad de este diagnóstico de forma global en el total de portadores y en distintos grupos de edad.

La mediana de edad del diagnóstico de CCR en nuestra serie fue de 60,5 años con un rango entre los 36 y los 84 años. Nueve pacientes (45%) fueron diagnosticados antes de los 60 años y solamente en 4 pacientes con CCR (20%) el diagnóstico fue antes de los 50 años.

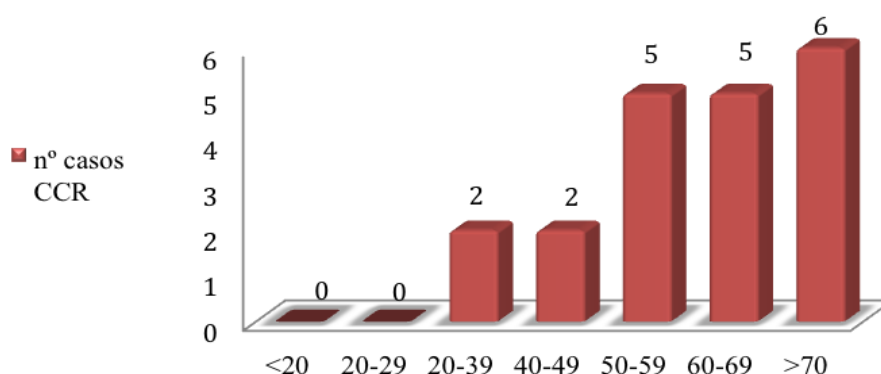


Figura 27. Número de casos de cáncer colorrectal distribuidos en función del grupo etario.

En la tabla 13 y la figura 28 se muestra en número y porcentaje de pacientes los casos diagnosticados de CCR agrupados en cuatro categorías de edad. Se puede comprobar que a mayor edad, mayor es la proporción de portadores diagnosticados de CCR.

Tabla 13. Relación edad y cáncer colorrectal.

Edad	Portadores	CCR		
Rango (años)	N	NO	SI	%
<35	72	72	0	0
35-50	49	44	5	10,2
51-70	52	43	9	17,3
>70	21	15	6	28,6
Total	194	174	20	10,3

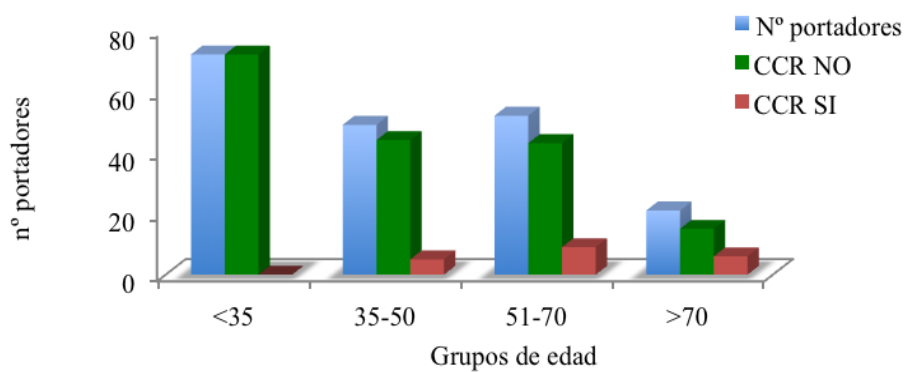


Figura 28. Relación entre grupos de edad y casos de CCR.

El riesgo de CCR en los portadores en función de la edad se visualiza bien en la siguiente curva que representa la supervivencia libre del CCR, de tal forma que a la edad de 70 años el riesgo de CCR es del 15% (fracción libre de evento del 85%), mientras que a los 80 años dicho riesgo se eleva hasta el 50%.

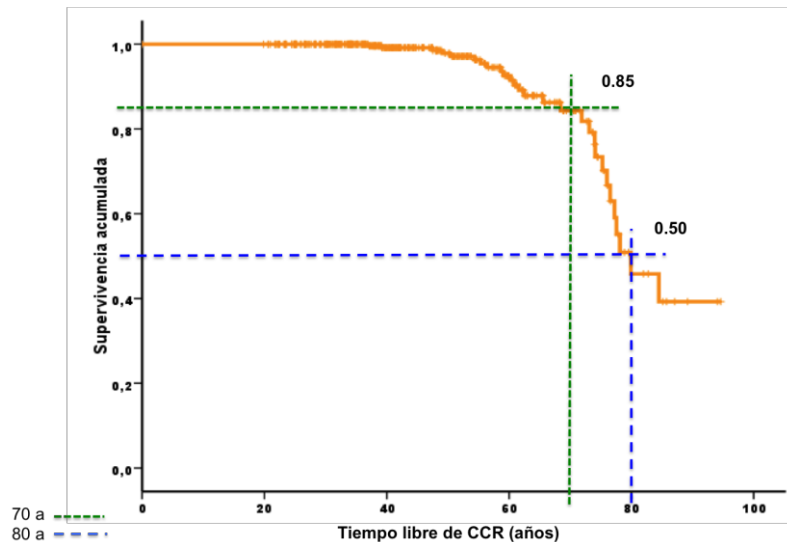


Figura 29. Curva de supervivencia libre de cáncer colorrectal o tiempo al desarrollo de CCR. Mediana 79,9 años (IC 95% -71.96 -88.89)

En población general, diversos autores han investigado la posibilidad de identificar factores predictores del desarrollo de CCR en función del número y las características de los adenomas hallados en una colonoscopia (Jensen, Krogsgaard and Christiansen, 1996; Lucio Bertario *et al.*, 2003; Martinez *et al.*, 2009; Yoshida *et al.*, 2016). Con el fin de establecer esta posible relación en nuestra serie, estudiamos la relación existente entre el número de adenomas encontrados en la primera colonoscopia divididos en 4 categorías y el diagnóstico de CCR. Se contó para ello con los datos de 137 portadores con 17 casos de CCR, que son aquellos de los que disponíamos de datos respecto del número de adenomas en la primera colonoscopia y si habían sido o no diagnosticados de CCR a lo largo de su vida. Estos datos se resumen en la tabla 14.

Tabla 14. Adenomas primera colonoscopia y cáncer colorrectal.

			Cáncer Colorrectal		Total
			No	Si	
Adenomas Primera Colonoscopia Categorizados	0	N pacientes	7	0	7
		% con adenomas primera colonoscopia	100	0	100
	1-10	N pacientes	87	8	95
		% con adenomas primera colonoscopia	91,6	8,4	100
	11-20	N pacientes	17	4	21
		% con adenomas primera colonoscopia	81	19	100
	21-50	N pacientes	9	5	14
		% con adenomas primera colonoscopia	64,3	35,7	100
Total		N pacientes	120	17	137
		% con adenomas primera colonoscopia	87,6	12,4	100

Se puede observar que, a medida que aumenta el número de adenomas en la primera colonoscopia, se incrementa la probabilidad de presentar CCR en algún momento de la evolución del paciente, ya sea sincrónico en la primera colonoscopia o metacrónico en posteriores estudios. De manera que la incidencia de CCR en el grupo que no presentaba adenomas en su primera inspección fue del 0%; en los individuos que presentaron entre 1 y 10 adenomas la incidencia fue de 8,4%; en aquellos con adenomas en número de 11 a 20, 19% y finalmente en el grupo con más de 20 adenomas la incidencia de CCR ascendió al 35,7%. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,002$).

Por otra parte, aquellos portadores que desarrollaron CCR a lo largo de la vida, tuvieron por término medio un número significativamente mayor de adenomas en la primera colonoscopia que los familiares portadores sin cáncer: 14,5 versus 4 ($p < 0,001$).

Por lo que respecta a la localización de los 19 tumores, diez (53%) de ellos se localizaron en colon ascendente/transverso, cuatro (21%) en colon descendente/sigma y 5 en recto (26%). Desconocemos la localización de un caso (5%), diagnosticado en estadio avanzado y en el que no se llegó a realizar colonoscopia

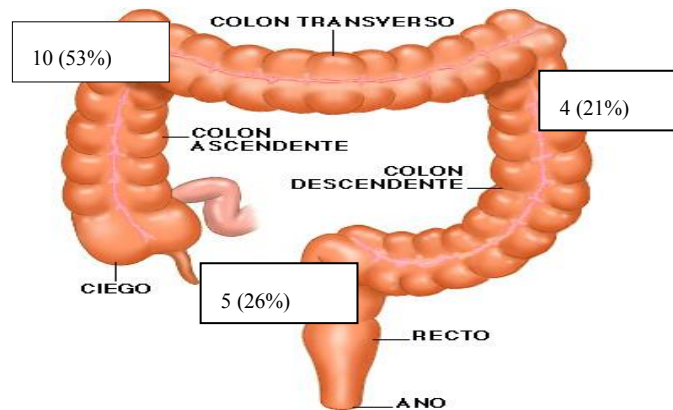


Figura 30. Localización de 19 tumores colorrectales.

En lo referente al estadio del tumor en el momento del diagnóstico, se pudo comprobar que el 70% lo fueron en estadios precoces (I y II). En la figura 31 se puede observar la distribución por estadios de los casos de CCR.

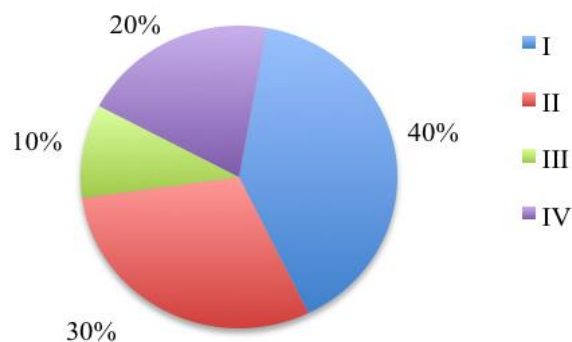


Figura 31. Distribución de los casos de CCR por estadios.

Supervivencia global de los casos de cáncer colorrectal

La mediana de supervivencia global en el momento del análisis de los datos no se había alcanzado, hecho este lógico dado que el 80% de los casos fueron estadios localizados o localmente avanzados y la mediana de seguimiento de 70 meses.

3.4 CIRUGÍAS COLORRECTALES

Treinta y dos familiares, todos ellos portadores (16,5%), han sido sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica de colon en el momento del análisis final. Por el contrario, ninguno de los familiares del grupo de no portadores habían tenido que ser intervenidos de colon ($p<0,001$). La mediana de edad de esta intervención fue a los 59 años (media 60 años) con un rango entre 36 y 84 años.

Las causas de las cirugías fueron: en 19 casos (59,4%) terapéuticas tras un diagnóstico de cáncer colorrectal, en 6 casos (18,7%) con intención profiláctica por poliposis no controlable fácilmente con técnicas endoscópicas y en 7 casos (21,9%) debido a la presencia de un pólipo grande o con displasia severa, no resecable por vía endoscópica.

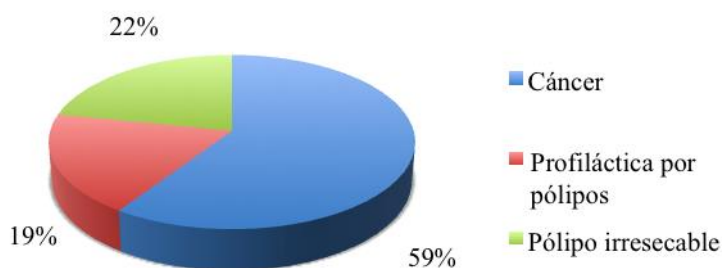


Figura 32. Distribución de las causas de cirugía de colon.

En cuanto al tipo de cirugía practicada, en ocho pacientes (25%) se realizó colectomía total, en once (34,4%) colectomía subtotal y en los trece restantes (40,6%) se emplearon técnicas más conservadoras de intestino tipo hemicolectomía o segmentectomía.

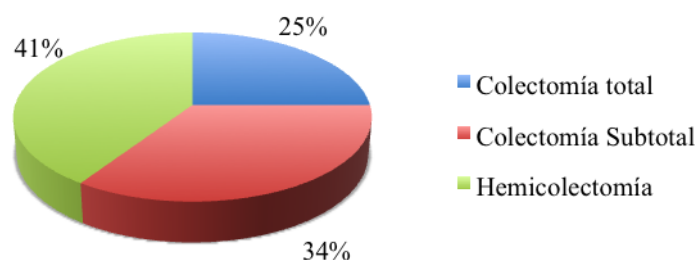


Figura 33. Distribución del tipo de cirugía de colon practicada

3.5 TUMORES DISTINTOS AL CÁNCER COLORRECTAL

3.5.1 Tumores relacionados con PAF.

Como se ha señalado en la introducción, además del riesgo de CCR, los pacientes con PAF, principalmente en su variante clásica, tienen un riesgo incrementado de presentar otros tumores tanto del tracto intestinal como extra digestivos; principalmente cáncer de tiroides, tumores desmoides y otros tumores más típicos de la infancia. En este estudio procedimos a revisar los casos de estos tumores (digestivos y no digestivos) tanto en los familiares portadores como en los no portadores con el fin de comprobar su incidencia y si existían diferencias entre ellos.

Tumores digestivos no colorrectales.

No existió ningún caso de adenocarcinoma gastroduodenal o pancreatobiliar entre los 194 portadores de la serie, aunque sí conocemos con certeza la existencia de un caso en el hermano (portador obligatorio al tener constancia de hijos portadores) de uno de los probandos. Este familiar fue diagnosticado de un carcinoma gástrico estadio IV a los 51 años, desconocemos si en la gastroscopia presentaba o no pólipos gástricos asociados.

Cáncer de tiroides.

Dos portadores de la mutación fueron diagnosticados de cáncer papilar de tiroides, lo que supone una tasa diagnóstica del 1,03% (sobre 194 portadores). Ambas fueron mujeres y con una edad al diagnóstico de 28 y 56 años, respectivamente. El caso diagnosticado a los 28 años

había recibido radioterapia mediastínica para el tratamiento de un linfoma no Hodgkin diagnosticado previamente.

Tumores desmoides y hepatoblastoma.

No hemos encontrado tras revisión exhaustiva de las historias clínicas y datos del Servicio de Anatomía Patológica ningún caso de tumor desmoide ni hepatoblastoma entre los familiares objeto de este estudio.

Cuando se comparan estos datos entre portadores y no portadores, comprobamos que ninguno de los familiares del grupo no portador había sido diagnosticado de tumores clásicamente asociados a la PAF, como tumores digestivos no colorrectales, carcinoma de tiroides, tumor desmoides o hepatoblastoma ($p=0,51$).

3.5.2 Otros diagnósticos oncológicos no relacionados con PAF .

Diez portadores (5,15%) fueron diagnosticados de una neoplasia distinta al cáncer colorrectal, cáncer gástrico o de tiroides; con una mediana de edad al diagnóstico de 59 años (rango 13 - 80).

Dos de ellos presentaron más de un tipo de tumor de distinta histología; un varón (nº 4 de la tabla 15) que además de ser diagnosticado de CCR también lo fue de un adenocarcinoma de próstata y síndrome mielodisplásico a los 79 años y una mujer (nº 6 de la tabla 15), comentada en el apartado anterior, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin a los 13 años y cáncer papilar de tiroides 15 años después.

También se han identificado dos casos de cáncer basocelular cutáneo y un caso de tumor benigno; un varón portador diagnosticado de osteocrondroma de fémur a los 17 años.

Tabla 15. Otros diagnósticos oncológicos no relacionados con PAF.

Características al diagnóstico				
Paciente	Sexo	Edad (años)	Neoplasia	Estadio
1.	M	80	Melanoma	IV
2.	M	55	Cáncer de Mama	I
3.	V	56	Cáncer de Pulmón No Microcítico	I
4.	V	78	Cáncer de Próstata	III
	V	79	SMD	Riesgo Intermedio
5.	V	49	Cáncer de Próstata	III
6.	M	13	LNH	II
7.	V	67	Cáncer de Próstata	II
8.	M	31	LMC	Fase crónica
9.	M	44	Cáncer de Ovario	IC
10.	M	64	Cáncer de Endometrio	II

Abreviaturas: SMD= Síndrome mielodisplásico; LNH= Linfoma no Hodgkin; LMC= Leucemia mieloide crónica.

En el grupo de individuos no portadores de la mutación existen 3 casos con tumores no relacionados con PAF: un cáncer de pulmón, un cáncer de cérvix y un cáncer de endometrio, así como dos casos de carcinoma basocelular de piel y una serie de tumores benignos como un quiste branquial cervical y un schwannoma benigno en miembro superior. Comprobamos que existe una tendencia aunque no significativa, a una mayor número de casos de cáncer no relacionados clásicamente con PAF, en portadores que en no portadores ($p=0,094$).

En la tabla 16 se reflejan los distintos procesos oncológicos diagnosticados en el subgrupo de portadores y de no portadores.

Tabla 16. Diagnósticos oncológicos en portadores y no portadores.

		Portadores N=194	No Portadores N=147	p
Tumores relacionados con PAF	Cáncer digestivo no CCR	0	0	0,51
	Cáncer tiroides	2	0	
	Tumor desmoides	0	0	
	Hepatoblastoma	0	0	
	Total tumores relacionados	2	0	
Tumores NO relacionados con PAF	Melanoma	1	0	0,094
	Cáncer mama	1	0	
	Cáncer pulmón	1	1	
	Cáncer próstata	3	0	
	Cáncer cérvix	0	1	
	Cáncer endometrio	1	1	
	Cáncer ovario	1	0	
	Tumores hematológicos	3	0	
	Total tumores no relacionados	11	3	
Total diagnósticos oncológicos, No CCR		13	3	0,044

Cuando se comparan en conjunto todas las neoplasias no colorrectales diagnosticadas en portadores y no portadores, con una casuística mayor, sí que se observan diferencias entre ambos grupos ($p=0,044$).

3.6 EXITUS

En el momento de realizar el último análisis de los datos, 13 de los 194 portadores (6,7%) habían fallecido.

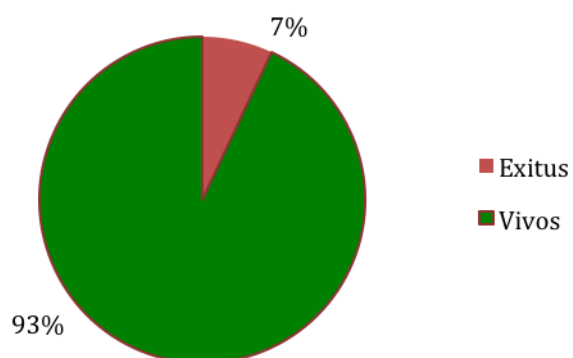


Figura 34. Distribución vivos / exitus.

Las causas del fallecimiento fueron las siguientes: 7 casos (53,8%) por CCR, 3 casos (23,1%) por otras neoplasias y los 3 casos restantes (23,1%) por causa no oncológica.

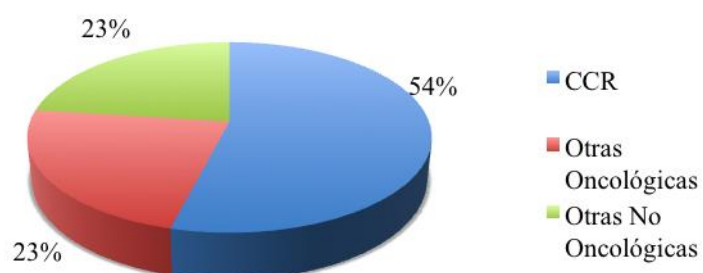


Figura 35. Distribución por causa de fallecimiento.

4. ORIGEN COMUN DE LA MUTACIÓN. DATAION Y EFECTO FUNDADOR.

La presencia de una misma mutación en 28 individuos sin relación de parentesco evidente nos hizo suponer que se trataba de una alteración con un origen común y que la marcada localización de su distribución geográfica era consecuencia de un efecto fundador relativamente reciente.

Con el fin de comprobar el origen común de la mutación se procedió al análisis de ligamiento de la misma con 8 secuencias microsatélites polimórficas; cuatro de ellas localizadas en la región centromérica y las otras 4 en la región telomérica respecto al gen *APC*. (Figura 36)

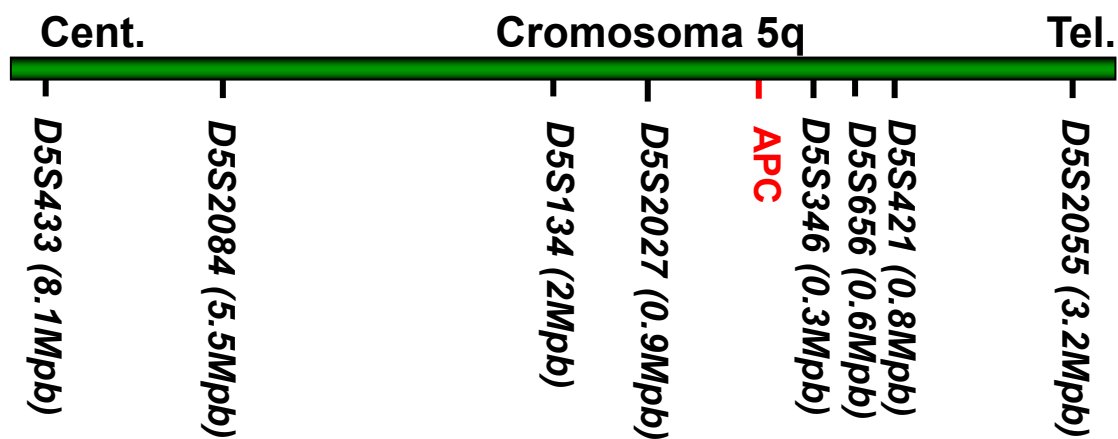


Figura 36. Análisis de ligamiento de microsatélites respecto a *APC*

Estos 8 marcadores se analizaron en los 28 individuos probandos y en 3 familiares de cada uno de ellos, dos portadores y otro no portador, con el fin de establecer el haplotipo asociado con la mutación en cada una de las familias. Siempre que fue posible se procuró que los familiares analizados no lo fueran de primer grado buscando aumentar la informatividad de los mismos.

En la figura 37 se muestra un ejemplo de análisis de ligamiento con el microsatélite D5S2027 en un probando (Prob.), en 2 familiares portadores (Port. 1 y Port. 2) y en un familiar no portador (No Port.). Los tres familiares portadores comparten el alelo 4 de este marcador (sombreado en azul) que es el que se asocia a la mutación en esta familia.

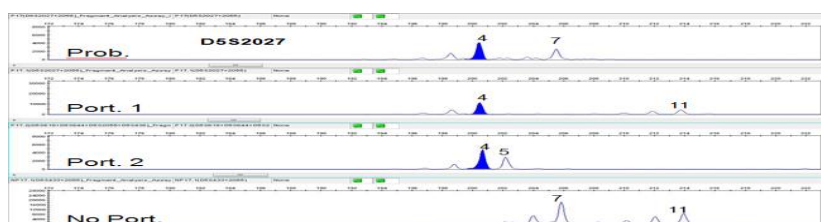


Figura 37. Ejemplo de análisis de ligamiento para el microsatélite D5S2027

Tabla 17. Alelos de cada uno de los marcadores asociados a la mutación en las 28 familias.

D5S433	D5S2084	D5S134	D5S2027	APC	D5S346	D5S656	D5S421	D5S2055
-1	4	2	4	Mut	3	2	6	-1
1	8	2	4	Mut	3	2	6	5
4	4	2	4	Mut	3	2	6	5
4	3	2	4	Mut	3	2	6	1
4	4	2	4	Mut	3	2	6	5
4	4	2	4	Mut	3	2	6	-1
4	4	2	4	Mut	3	2	6	5
4	4	2	4	Mut	3	2	6	5
4	-1	2	4	Mut	3	2	6	5
5	4	2	4	Mut	3	2	6	1
5	4	2	4	Mut	3	2	6	5
5	4	2	4	Mut	3	2	6	5
6	4	7	4	Mut	3	2	6	5
8	4	2	4	Mut	3	2	6	5
8	4	2	4	Mut	3	2	6	5
8	4	7	4	Mut	3	2	6	5
9	8	2	4	Mut	3	5	-1	-1
9	8	2	4	Mut	3	2	6	5
9	4	2	4	Mut	3	2	6	5
9	4	2	4	Mut	3	2	6	5
9	8	2	4	Mut	3	2	6	5
9	8	2	4	Mut	3	2	6	5
9	-1	2	4	Mut	3	2	6	7
9	8	2	4	Mut	3	2	6	5
9	8	2	4	Mut	3	2	6	5
9	4	2	4	Mut	3	2	6	5
10	8	2	4	Mut	3	2	7	3
10	-1	7	4	Mut	3	2	6	5

En la tabla 17 se muestran los alelos de cada uno de los marcadores asociados a la mutación en las 28 familias analizadas. Se representan como -1 aquellos alelos que no pudieron ser asignados por falta de informatividad. Como se puede observar existe un haplotipo común no recombinante en torno al gen *APC* con un tamaño mínimo de 1,2 Mpb (D5S2027_D5S346) y máximo de 2,6 Mpb (D5S134_D5S656).

Para estimar la frecuencia de los distintos haplotipos existentes en la población general así como las frecuencias alélicas para los distintos marcadores, se utilizó la información obtenida del alelo no asociado a la mutación en los individuos portadores y de ambos alelos en los individuos no portadores analizados. En este proceso se tuvo en cuenta la relación de parentesco existente entre los familiares analizados con el fin de no seleccionar un mismo haplotipo por duplicado. En total se pudo construir el haplotipo completo o parcial de 93 cromosomas distintos (Anexo II: tabla suplementaria 5). El haplotipo compartido en torno al gen *APC* por los individuos portadores se identificó en la población general con una frecuencia aproximada del 1%.

La estimación de la edad de la mutación en el gen *APC* objeto de este estudio se ha realizado utilizando 2 aproximaciones diferentes. La primera es la propuesta por Serre (Serre *et al.*, 1990) basada en la pérdida de ligamiento con el paso del tiempo entre los marcadores y el locus analizado, como consecuencia de la recombinación entre cromosomas homólogos durante el proceso de meiosis. Este método lo que estima en realidad no es la edad propiamente del origen de la mutación, sino el número de generaciones que separa a los alelos observados en la actualidad del alelo común entre ellos más reciente (ACMR), a partir del cual se han generado. Como el haplotipo original sobre el que aparece la mutación es desconocido, se asigna el papel de alelo ancestral de cada marcador a aquel que muestra una mayor frecuencia entre los haplotipos portadores muestreados (actuales). Por otra parte, es necesario conocer las frecuencias de recombinación existentes entre los marcadores y el locus analizado. En este caso las frecuencias de recombinación utilizadas son las que se muestran en la tabla 18 y se obtuvieron a partir del mapa deCODE, que estima para esta región del cromosoma 5 una frecuencia de recombinación del 0,66% por Mb.

Las principales limitaciones para la aplicación de este método de datación son las situaciones de desequilibrio perfecto, así como la de ausencia de ligamiento; en el primer caso por la ausencia de recombinación entre los marcadores y en la segunda por la imposibilidad de establecer la identidad del alelo ancestral. En nuestro caso, no se pudieron emplear los marcadores más próximos a *APC* (D5S2027 y D5S346) debido a la ausencia de recombinación con los mismos.

La edad estimada, una vez aplicada la corrección propuesta por Labuda *et al.*, fue de 38 generaciones (rango de 25 a 44). (Tabla 18)

Tabla 18. Estimación de la edad de la mutación o del ACMR

Marcador	Allelo	Pn	Pd	$\square$	LD	Edad	r=0,14
D5S433	9	0,22	0,37	0,054	0,19	29,86	36,20
D5S2084	4	0,5	0,64	0,036	0,28	34,42	43,57
D5S134	2	0,62	0,91	0,0135	0,76	19,89	36,09
APC	*	*	*	*	*	*	*
D5S656	2	0,55	0,97	0,0038	0,93	18,21	43,51
D5S421	6	0,34	0,94	0,0050	0,91	19,15	42,51
D5S2055	5	0,12	0,8	0,0211	0,77	12,10	25,12

	r=0,14
Media	37,83
Mediana	39,35
Mínimo	25,12
Máximo	43,57

El otro método empleado para la datación es el propuesto por Rannala y Slatkin , el cual permite realizar inferencia bayesiana respecto de la edad de origen de una mutación basándose en el desequilibrio de ligamiento observado entre los diferentes marcadores que componen el haplotipo y en las probabilidades de transición entre los mismos. El método está implementado en el programa DMLE+ y emplea cadenas de Markov-Monte Carlo para estimar la función de verosimilitud mediante el muestreo masivo de secuencias de topologías de árboles filogenéticos, haplotipos ancestrales (nodos internos) y tiempos de coalescencia. Es de destacar que este método sí estima la edad de origen de la mutación (Rannala and Slatkin, 1998).

Básicamente la información requerida por el programa es el número de marcadores analizados y las frecuencias de recombinación entre ellos, el número y composición de los haplotipos observados en los alelos portadores y no portadores, la tasa de crecimiento de la población y la fracción de alelos portadores analizados del total existente. En el Anexo II se muestra el archivo ejecutado por el programa DMLE+ para una tasa de crecimiento de la población de 0,14 (1,15

fpg) y una fracción de alelos portadores analizados del 10%. El resultado obtenido en este caso fue de 35 generaciones (95% CI 21-57). (Figura 33)

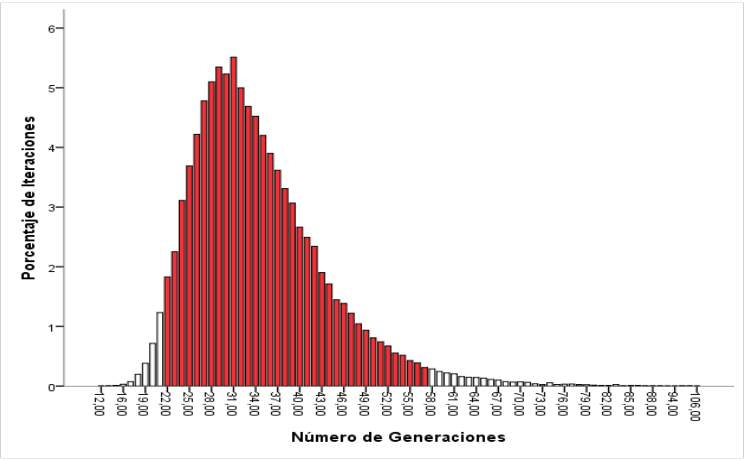


Figura 38. Datación de la edad de la mutación con el programa DMLE+ para una fracción de alelos analizados del 10% y una tasa de crecimiento de la población del 0,14.

Como se puede observar en la tabla 19 no se observaron diferencias sustanciales en la estimación de la edad cuando la proporción de cromosomas portadores analizados varió entre el 5 y el 10% del total.

Tabla 19. Estimación de la edad en función del porcentaje de cromosomas analizados.

% Cromosomas analizados		5%	7,5%	10%
Media		35,5	34,4	34,8
Mediana		34,0	33,0	33,0
Percentiles	2,5	24,0	22,0	21,0
	97,5	57,0	56,0	57,0

Tasa de crecimiento = 0.14

En todos los casos, el test de Gelman demostró que las dos cadenas utilizadas por carrera en el programa DMLE+ habían convergido después del primer millón de iteraciones de “calentamiento”.

DISCUSIÓN

1. VENTAJAS y LIMITACIONES DE NUESTRA SERIE.

Se trata de la serie más amplia en número de portadores de Poliposis adenomatosa familiar atenuada reportada hasta la fecha, con 341 familiares testados y 194 portadores de la misma mutación. La implantación del programa de cribado de cáncer de colon en la Región de Murcia en el año 2005 -pilotado desde el Servicio de Digestivo del HMM- junto con la creación de la UCG en Cáncer Hereditario del mismo hospital en el año 2006 trabajando de forma coordinada, nos permitió detectar y realizar un seguimiento estrecho, en un periodo de tiempo limitado (entre los años 2007 y 2013), de un importante número de probandos con la misma mutación de *APC* y, tras el efecto llamada de sus familiares, reclutar un número elevado de sujetos testados y de portadores.

Es una serie muy homogénea, comparada con otras que reflejan los datos de distintas familias con fenotipo atenuado de poliposis pero causadas por mutaciones diferentes como puede ser la serie descrita por Knudsen *et al.* (Knudsen *et al.*, 2010).

Tiene un largo seguimiento, pues se revisaron historias en varios momentos desde septiembre de 2007 a marzo 2014, con una mediana de seguimiento de 56,2 meses.

Los 194 portadores de nuestra serie comparten la misma mutación en el exón 2 de *APC*. Una vez demostrado el origen común de la misma en los 28 casos índice de las familias y teniendo todas ellas un origen geográfico cercano, se abre la puerta a la realización de otros estudios que permitan identificar factores epigenéticos ambientales, modificadores, etc. que ayuden a explicar la variabilidad de la expresión fenotípica ente ellos.

Por otro lado, el carácter leve de la entidad ha permitido en la gran mayoría de los casos tratar los pólipos únicamente mediante resección endoscópica, sin necesidad de practicar cirugías, por ello contamos con una serie muy grande de pacientes que presentan el colon íntegro durante un periodo de tiempo de seguimiento que nos permite observar y calcular bien la tasa de recurrencia de nuevos adenomas. En la mayoría de las series donde las colectomías son más

comunes, la amputación súbita del colon impide realizar este seguimiento y medir los tiempos o tasas de recurrencia de los adenomas.

Por otra parte, entre las principales limitaciones del estudio se incluyen, entre otras, el tratarse de un estudio descriptivo de corte transversal donde se observa una muestra proveniente de una población concreta y donde se registran los eventos ocurridos hasta el momento del último análisis de las historias clínicas. Con este tipo de estudios podemos describir asociaciones entre variables observadas pero no establecer una vinculación de causa-efecto entre ellas. También se pueden establecer tasa de prevalencias pero no calcular la incidencia de una patología. A su vez son estudios muy sensibles a ciertos sesgos al no existir un grupo control.

No se ha realizado análisis exhaustivo con exploración física o pruebas de imagen para detectar las manifestaciones extracolónicas “menores”: HCEPR, osteomas, lipomas, quistes epidérmicos, etc., por lo que los datos del fenotipo real de estas condiciones o eventos pueden no ser exactos. Sin embargo, sí que se preguntó sobre ellos en la anamnesis por aparatos en el momento de realizar cada historia/test individual en la UCG y posteriormente se buscaron estos datos al revisar informes de anatomía patológica e historias clínicas de los portadores.

En un 3% de los casos, o bien por seguir revisiones en centros sanitarios privados o de fuera de la Región de Murcia, o bien por haber fallecido hace muchos años y no haber sido posible localizar su historia clínica, no dispusimos de acceso directo a ciertos datos sobre los hallazgos en las posibles colonoscopias realizadas o la presencia o no de CCR. De estos, se obtuvieron los datos vía indirecta (vía telefónica o de los propios familiares), siendo por tanto parciales o potencialmente inexactos.

2. COMPARACIÓN DE NUESTRA SERIE CON LAS GUÍAS CLÍNICAS y OTRAS SERIES SIMILARES PUBLICADAS.

Como ya vimos en la introducción del trabajo, no existen unos criterios definitorios o diagnósticos claros para esta entidad nosológica -Poliposis adenomatosa familiar atenuada-. La ausencia de estos criterios es debida, al menos en parte, a la elevada heterogeneidad clínica observada entre los distintos casos de PAFA descritos en la literatura, incluso entre portadores de una misma mutación en el gen *APC*.

Generalmente se sospecha el diagnóstico clínico de PAFA en un individuo que presenta menos de 100 pólipos adenomatosos colónicos a cualquier edad, o bien 100 ó más si son diagnosticados a una edad mayor de la esperada para la PAF clásica (40 años). Sin embargo, el progresivo desarrollo de los rasgos característicos del síndrome con la edad, dificulta la adecuada comparación entre los distintos casos ya que, por poner un ejemplo, no parece que puedan ser considerados del mismo modo un caso diagnosticado con casi 100 pólipos a los 25 años que otro con igual número de adenomas diagnosticado a los 45.

Hasta la fecha se han publicado los datos clínicos y genéticos de al menos 3 grandes series de pacientes afectados de PAFA y numerosas guías clínicas de diversas sociedades científicas que realizan recomendaciones de seguimiento y tratamiento para los portadores.

La serie publicada por Lisa Spirio en la revista *Human Genetics* en el año 1999 recoge los datos médicos retrospectivos de 90 portadores provenientes de la Clínica de Genética Médica del Hospital St. John's en la Isla de Terranova (Canadá). Estos 90 sujetos pertenecen a cinco familias que comparten una misma mutación germinal en el extremo 5' del gen APC, concretamente un cambio de un solo par de bases (G por A) en el intrón 3. Cuatro de las cinco familias comparten un ancestro común en una pareja de origen inglés que vivió en la isla a mediados del siglo XIX. En concreto los autores describen, mediante una tabla con los datos individuales de los portadores, el carácter atenuado de la mutación revisando los datos concernientes a: CCR, edad de diagnóstico y localización; número y localización de los pólipos de colon y tipo y edad de diagnóstico de otras características fenotípicas extracolónicas (Spirio *et al.*, 1999).

La serie de Burt y Neklason, de la Universidad de Utah (EEUU) se describe en dos artículos diferentes, el primero publicado en el año 2004 en la revista *Gastroenterology* y el segundo cuatro años más tarde en *Clinical Gastroenterology Hepatology*. En ellos detallan las características fenotípicas de dos grandes familias americanas con origen en Inglaterra que comparten una misma mutación en el exón 4 de APC que conlleva un fenotipo atenuado de poliposis. En el primer artículo la serie cuenta con datos de 184 portadores y 626 no portadores, donde describen los hallazgos del examen físico de 60 de los portadores, el número y edad de los procedimientos endoscópicos realizados, el número y mediana de edad de los adenomas así como el tamaño de los mismos, el número de colectomías realizadas y la edad de dicho procedimiento, el número y mediana de edad de los diagnósticos oncológicos, no solo de los casos de CCR sino también la de otros tipos de tumores, el análisis de las tasas de

supervivencia libre de CCR calculando el riesgo de desarrollar la enfermedad, así como los hallazgos del seguimiento endoscópico del remanente rectal en aquellos individuos sometidos a colectomías subtotales. En el segundo artículo del año 2008 se analizan los datos de 181 portadores de estas dos familias y se hace mayor hincapié en diferentes temas genéticos y genealógicos tales como la posible identificación del ancestro común en una pareja emigrada de Inglaterra a EEUU en el siglo XVII, el análisis de ligamiento para establecer el origen común de ambas familias en esta pareja y de esta forma poder determinar el carácter fundacional de la mutación en el norte de Estados Unidos y datarla. También se realiza un interesante análisis de la relación existente entre el número de pólipos colorrectales y el riesgo de cáncer (Burt *et al.*, 2004; Neklason *et al.*, 2008).

El artículo publicado en el año 2010 por A. L. Knudsen en *Colorectal Disease* es diferente a los dos anteriores y a nuestra serie, pues recoge de forma retrospectiva los datos obtenidos en un registro de poliposis realizado por un grupo cooperativo europeo en el que participan más de 12 centros de 9 países (entre ellos Dinamarca, Inglaterra, Alemania y Suiza). El criterio de selección empleado fue el de pacientes con diagnóstico clínico de adenomas o mutación familiar conocida y número de estos entre 0 y 100 a la edad de 25 años o más. De esta forma reportan los datos de 196 individuos pertenecientes a 109 familias y donde encuentran 29 mutaciones diferentes en APC en el 40% de los pacientes testados. Como las series anteriores, con el fin de describir bien el fenotipo de la PAFA para elaborar guías de diagnóstico y seguimiento, analiza los datos de adenomas y CCR, manifestaciones extracolónicas y tipos de mutaciones encontradas, prestándose en esta ocasión especial atención al tipo de tratamiento quirúrgico al que se sometieron los portadores (Knudsen *et al.*, 2010).

Tabla 20. Comparativa entre las principales series de poliposis familiar atenuada publicadas.

	Spirio 1999	Burt 2004 Neklasen 2008	Knudsen 2010	Nuestra Serie
Generalidades				
n portadores	90	184	69	194
n familias	5	2	109	28
País Región	Canadá Isla Terranova	Estados Unidos Utah	Internacional	España Murcia
Localización mutación	Intrón 3	Exón 4	Varias, 29 distintas	Exón 2
% portadores	100	100	40	100
Edad diagnóstico. Mediana (rango)	39 (16-68)	NR	41 (12-77)	CI 60,5 (46-79) Fam.+ 38 (17-90)
Pólipos colónicos				
% con pólipos	NR	92,5 (111/120)	NR	95,3 (142/149)
Mediana nº pólipos	NR (2->100)*	25 (0-470)	25 (0-100)	9 (0- 67)
Localización	Pancolónica (No especificada)	Pancolónica D > I o R	Pancolónica D>I	Pancolónica D>I>R
% Recto afecto	58%	NR	34	30,1
% <10 pólipos	NR	36,6	NR	54,3
Cáncer colorrectal				
Prevalencia CCR (%)	35,6*	15	31	10,3
Mediana y rango edad CCR (años)	53 (27-71)	58 (29-81)	55 (25-77)	60,5 (36-84)
Localización	Pancolónica	D 75% R 12,5%	D 32% I 23% R 25% Mult. 20%	D 53% I 21% R 23%
Manifestaciones extraintestinales				
Pólipos Gastroduodenales	12,2% (11/90)	NR	27% (48/154)	10,3% (15/145)
Ca. duodenal	3/90	6/182	0	0
Ca. gástrico	1/90	2/182	0	0
Ca. tiroides	NR	3/182	NR	2/194
Tu. desmoides	NR	0/182	5% (9/196)	0

Abreviaturas: NR = No reportado. CI= caso índice. Fam.+ = familiares portadores. Localización= D, colon derecho; I, colon izquierdo; R, recto; Mult., múltiples localizaciones. Ca.= cáncer. Tu.= tumor. // *Los datos de edad pólipos y CCR de Spirio *et al* han sido extraídos de la tabla individual

Con el fin de comparar nuestros resultados y establecer recomendaciones apropiadas a los portadores, procedimos a revisar lo publicado por estas tres series así como por distintas guías internacionales. Para ello, entre otras guías, empleamos la última versión de las recomendaciones para la práctica clínica de la *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) americana, que con diferentes niveles de evidencia, pero siempre al menos 2A, realiza un panel de expertos de 27 centros americanos, en lo relativo al diagnóstico y manejo de los síndromes de cáncer de colon hereditario, incluida la PAFA (NCCN, 2017).

La segunda guía internacional que utilizamos para comparar con nuestros resultados es la elaborada por el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG). En esta guía los autores desarrollan en detalle las 25 recomendaciones que dicha sociedad elabora para numerosos síndromes de cáncer hereditario, no solo colorrectal sino también cáncer de páncreas y estómago familiar. En lo relativo a los síndromes de poliposis no analizan por separado la PAF, PAFA o la poliposis asociada a *MUYTH*, sino que plantea dos recomendaciones iniciales para indicar el test genético y qué estudio es el más apropiado para realizar, y posteriormente en las recomendaciones 8 a 13 se focalizan ya en el seguimiento y manejo del CCR y los pólipos, las indicaciones de las cirugías colorrectales y el seguimiento y manejo de los procesos oncológicos extracolónicos o del remanente rectal en los portadores intervenidos (Syngal *et al.*, 2015).

Más recientemente, la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto (ASCRS) ha publicado una *Guía para el manejo de los síndromes polipósicos hereditarios*, basadas en las recomendaciones de su Comité de expertos y en la mejor evidencia disponible tras análisis de más de 1.300 artículos publicados en inglés entre 1946 y 2016 tras una búsqueda en MEDLINE de “*adenomatous polyposis coli*” e “*intestinal polyposis*”. De esta forma elaboran 14 recomendaciones inclusivas, que ayuden más a la toma de decisiones que a dictaminar una forma específica de tratamiento, acerca de aspectos tales como a qué sujetos realizar el cribado y el estudio genético, el tratamiento recomendado para la PAF, el manejo quirúrgico de las formas clásica y atenuada o el manejo de pacientes portadores de la poliposis asociada a *MYH*, entre otras (Herzig *et al.*, 2017).

Por último comparamos nuestros resultados y recomendaciones con las publicadas en la Guía de práctica clínica del cáncer colorrectal familiar de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) donde, a partir de diversos algoritmos para el diagnóstico genético de los diferentes síndromes de CCR hereditario (síndrome de Lynch, síndromes polipósicos asociados a *APC* o a

MUTYH) se elaboran unas recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de los portadores de las diferentes patologías (Balmaña *et al.*, 2013).

Con el propósito de resaltar el carácter especialmente atenuado de la patología asociada a la mutación en el gen *APC* objeto de este estudio, procedemos a continuación a establecer una comparación detallada de los rasgos fenotípicos característicos del síndrome observados en nuestra población portadora y los establecidos en las guías clínicas especializadas así como los publicados en las otras series amplias de PAFA.

Escasa identificación del patrón de herencia dominante entre los casos índice.

La PAFA es una patología infrecuente que se estima que está implicada en el origen de menos del 1% de todos los CCR (Burt and Neklason, 2005). Sin embargo, esta condición podría estar infradiagnosticada ya que, sin estudio genético, muchos de los individuos afectados por la misma son difícilmente distinguibles de los casos de adenomas o CCR esporádicos (Burt *et al.*, 2004). Al tratarse de una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia autosómico dominante es de esperar que la historia familiar de poliposis y CCR ayude a su identificación.

En nuestra serie solamente 15 de los 28 CIs (53,6%) tenían, al elaborar su pedigrí inicial, algún familiar de primer grado (padres, hermanos o hijos) con diagnóstico de CCR o poliposis (entendido como nº de adenomas ≥ 10). De estos 15 casos, solo en 10 de ellos (35,7%), el familiar de primer grado era uno de los progenitores. Es decir, prácticamente en dos tercios de los CIs resultaba irreconocible el patrón de herencia autosómico dominante. Este hecho, sumado a la avanzada edad media de diagnóstico de los casos de CCR, hace que en numerosas ocasiones la sospecha clínica de poliposis hereditaria en estas familias resulte complicada.

No obstante, se ha constatado que en prácticamente el 30% de los casos de PAF/PAFA, la mutación causante de la enfermedad tiene un origen *de novo*, motivo por el cual las guías recomiendan “sospechar” una posible poliposis familiar en todo aquel caso en el que se identifiquen 10 o más pólipos adenomatosos en el colon, independientemente de la historia familiar.

La mediana de edad de diagnóstico de la poliposis resultó menor que la de otras series publicadas.

En la PAF clásica, la edad a la que se inicia el desarrollo de pólipos en el colon se sitúa en torno a los 16 años y el diagnóstico clínico de la poliposis en aquellos casos en los que no se conocen antecedentes familiares con la patología, se produce entre los 30-35 años. En el caso de la PAFA, la edad de inicio del desarrollo de los pólipos se retrasa, motivo por el cual el diagnóstico clínico suele producirse entre 10 y 15 años más tarde que en la variante clásica.

En los trabajos de Spirio et al. y de Burt et al. se reportan las edades medias de los individuos portadores de mutación afectados de poliposis; 39 y 41 años respectivamente. En nuestra serie la edad media de diagnóstico (considerada como tal la edad de detección del primer pólipo) entre los portadores afectos resultó de 44 años (mediana 39, rango 17-84).

Sin embargo, en nuestra opinión, este dato puede estar afectado por la incorporación, más o menos efectiva, de personas jóvenes con pocos adenomas que son analizados como consecuencia de un resultado positivo en alguno de sus progenitores. Por tanto, no parece ser un parámetro adecuado para hacer comparaciones entre distintas series.

A este respecto, la edad del diagnóstico clínico de la poliposis en los CIs podría estar menos influenciada por las particularidades de cada una de las series. En una revisión bibliográfica de 34 individuos diagnosticados de PAFA, todos ellos portadores de distintas mutaciones en el gen *APC*, la edad media de diagnóstico de la poliposis colónica fue de 44 años (Hernegger, Moore and Guillem, 2002). Por otra parte, en el artículo de Knudsen *et al.*, donde se analizan los datos de 109 casos con diagnóstico clínico de PAFA, aunque solo en el 40% de ellos se hubiese identificado una mutación en *APC*, la mediana de la edad de diagnóstico fue de 41 años (rango 12-77) (Knudsen *et al.*, 2010). En nuestra serie, la mediana de la edad del diagnóstico de la poliposis en los 28 casos índice fue de 60,5 años (rango 46-79) y la media 62 años. Teniendo en cuenta solamente los 13 casos índice provenientes de la clínica, la mediana de edad del diagnóstico asciende a 62 años (rango 46-76) y la media a 62,7 años. Es por tanto, casi 20 años más tarde que lo reportado en la literatura.

Menor número de adenomas.

En general, los individuos afectados por la PAFA desarrollan un número considerablemente menor de adenomas en el colon, con una media de 30, en contraposición con los cientos o miles que suelen identificarse en la forma clásica.

En las dos grandes familias estadounidenses afectadas por PAFA descritas por Burt en 2004 y Neklason en 2008, la mediana del número de adenomas desarrollados por los 120 individuos portadores a los que se les realizó alguna colonoscopia, con una edad media de 41 años, fue de 25 aunque la variabilidad de este dato resultó muy elevada (rango 0-470). En la serie multicéntrica europea de Knudsen la mediana del número de adenomas fue también 25 (rango 0-100) con una mediana de edad de los probandos de 41 años.

En nuestra serie, la mediana del número de adenomas de bajo y alto grado contabilizados a lo largo de las cuatro primeras colonoscopias, fue de 9 con un rango de 0 a 67 y una edad media de 47,4 (mediana 42). Es de destacar que este número es incluso menor que el límite inferior marcado en la guía americana de la NCCN para el diagnóstico de la patología que es de 10 adenomas (NCCN,2017).

Por otro lado, resulta llamativo el hecho de que ninguno de los portadores analizados de nuestra serie llegó a alcanzar los 100 adenomas. La única excepción, una mujer con CCR y 112 adenomas diagnosticada a los 38 años, resultó ser portadora en homocigosis de una mutación patogénica en el gen *MUTYH* y como ya hemos explicado, fue caracterizada de forma independiente. Las otras tres series publicadas sí que cuentan con pacientes con número de pólipos mayor de 100, concretamente 100 en el trabajo de Knudsen, “más de 100” en la serie de Spirio y 470 en el de Burt., aunque no describen si realizan la búsqueda exhaustiva de otras mutaciones simultáneas que pudieran modificar la tasa de pólipos al alza.

Como vimos en el apartado de resultados, sin tener en cuenta la edad, el 4,7% de los portadores no presentaba ningún adenoma en el sumatorio de sus colonoscopias, en el 32,2% de los casos el número de adenomas fue de entre 1 y 5, y 17,4% presentaron entre 6 y 10 adenomas. Por tanto, en nuestra serie, más de la mitad de los portadores, en concreto el 54,3% de ellos, presentaron menos de 10 adenomas en el sumatorio de sus colonoscopias.

Como quedó reflejado en la tabla 9, no existe ningún familiar menor de 30 años al que se le detectaran más de 10 adenomas en su primera colonoscopia. Incluso en los dos rangos de edad superiores a este, es decir de 30 a 40 años y de 40 a 50 años, el 93,4% y el 61,9%

respectivamente no llegaban a superar la cifra de 10 adenomas en su primera prueba. Por otra parte, tendríamos que ir al grupo de más de 40 años para encontrar casos con un número de pólipos mayor de 20. También es interesante señalar que, aunque el número de individuos del grupo de mayor edad sea pequeño para sacar conclusiones (con solo 11 sujetos mayores de 70 años), algo más de la mitad de ellos (54,5%) seguían teniendo un número de adenomas menor de 10.

También observamos que, si bien en los grupos de edades más jóvenes existen sujetos sin adenomas en la primera endoscopia, es a partir de los 40 años cuando ya la presencia de al menos un pólipo es universal.

En el artículo de Neklason se señala que el 36,6% de los casos tienen menos de 10 pólipos con una mediana de edad de 32,5 años (media de 36,4 y rango 16-70) y que el 20,9% tiene 3 o menos pólipos. En nuestra serie el 54,3% de los portadores presentaron un número de adenomas ≤ 10 , la mediana de edad de este subgrupo fue de 36 años (media de 39,3 y rango 20-88). Cuando únicamente tenemos en cuenta a aquellos portadores con número de adenomas totales ≤ 5 , subgrupo que representa el 36,9% del total, la mediana de edad baja a 34 años (media 37,9 y rango 20-88).

Por último resaltar que, a diferencia de lo observado en la mutación fundadora americana (Burt *et al.*, 2004; Neklason *et al.*, 2008), en nuestra población pudimos demostrar una correlación positiva consistente entre la edad de los individuos y el número de pólipos adenomatosos identificados. Esta diferencia podría ser una consecuencia del carácter especialmente atenuado del fenotipo, que en esta ocasión ha facilitado el adecuado recuento de los pólipos.

Distribución de los pólipos en el colon: predominio en hemicolon derecho.

De manera similar a como ocurre en otras series de familias con poliposis publicadas y tal y como indican las guías de la ACG y NCCN (Syngal *et al.*, 2015; NCCN, 2017), en la serie que nos ocupa se observa una tendencia a una mayor distribución de los pólipos en colon derecho y más escasa en recto. El 93,7% de los portadores con pólipos los presentaron en colon proximal (colon ascendente/transverso), el 78,3% en colon descendente/sigma y solo el 30,1% de los mismos desarrollaron pólipos en recto. Es decir, aunque la distribución de los pólipos fue pancolónica, se observa una afectación predominante proximal, donde casi el 70% de los portadores afectados tenían el recto libre de pólipos.

En series como la de Burt se diferencian a los portadores con menos de 10 adenomas cuya distribución es por todo el colon, de aquellos que presentan un número mayor de 10 cuya distribución es principalmente en colon proximal (Burt *et al.*, 2004). En el artículo de Lisa Spirio, si bien no describe en el texto el análisis de la localización de los adenomas, en la tabla de casos individuales se observa una afectación pancolónica, aunque con un mayor número de casos afectando al recto (al menos en 52 de los 90 portadores). Por último en las familias del estudio multicéntrico de Knudsen en más de la mitad de los casos los adenomas están uniformemente repartidos por todo el colon y un 18% los presentan predominantemente en colon derecho.

Prevalencia del cáncer colorrectal en nuestra serie, menor edad de presentación y su relación con el número de adenomas.

Típicamente la edad media de diagnóstico del CCR en la PAFA es de 10 a 15 años más tardía que en la PAF clásica (Dobbie *et al.*, 1994; Lynch and Smyrk, 1998; Hernegger, Moore and Guillem, 2002). En la revisión de Hernegger *et al.* esta edad fue de 55 años y en las series de Spirio, Burt y Knudsen: 53, 58 y 55 años respectivamente.

En nuestra serie, la mediana de edad de diagnóstico del CCR entre los casos índice es de 65 años y si se tienen en cuenta solamente los CI procedentes de la clínica esta mediana sube hasta los 68; diez años superior a la serie de Burt *et al.* que reporta la mayor edad de diagnóstico. Además, entre los antecesores no estudiados de los casos índice con CCR la mediana de la edad es de 70 años. Esta edad está en el rango de la edad media de diagnóstico de CCR en población general que varía entre los 67 y los 70 años según la fuente consultada (datos de SEER: 67 años, de SEOM: 70 años, del Servicio de Hematología y Oncología del HMM de Murcia: mediana de edad 69 años).

La incidencia del cáncer en la PAFA aumenta rápidamente a partir de los 40 años y llega a alcanzar al 70% de los portadores a la edad de 80 años, en comparación con las tasas de casi el 100% de las formas clásicas (Lynch *et al.*, 1995). En todas las series publicadas de PAFA, el riesgo de CCR a lo largo de la vida es menor que en la PAF clásica pero sigue siendo alto (70-80%). En nuestra serie, solamente 20 de los 194 portadores (10,3%), fueron diagnosticados de CCR, cifra que representa la prevalencia de esta patología en estos casos (portadores con CCR/nº total de portadores). Esta cifra es baja si la comparamos con la prevalencia descrita en otras series de PAFA como la de Spirio con un 35,5% o la de Knudsen con un 31% y algo más

cercana a la reportada por Burt/Neklason donde el 14,8% de los portadores fueron diagnosticados de CCR, hecho este que pudiera ser también atribuible a la baja mediana de edad de nuestra serie.

El riesgo de padecer un cáncer colorrectal a lo largo de la vida del individuo se puede estimar a partir de la curva de supervivencia libre del evento observada en la figura 24, de tal forma que a la edad de 70 años la supervivencia libre de CCR es de 15% y a la edad de 80 años es de 50%. Esta tasa es muy superior al 4,2% que corresponde al riesgo de CCR a lo largo de la vida en población general en países desarrollados como EEUU (datos de la SEER), pero menor al riesgo publicado por otras series de PAFA, como por ejemplo el de las familias americanas de Burt y Neklason, donde utilizando el mismo método de cálculo, estiman el riesgo de CCR invasivo a los 80 años de 69% (95% CI, 41%-84%) (Burt *et al.*, 2004).

En nuestra serie, hay casos con diagnóstico de CCR en casi todas las categorías de número de adenomas en la primera colonoscopia, salvo aquellos con cero pólipos en esta primera prueba. Pudimos comprobar que existe una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.002$) entre el número de adenomas en la primera colonoscopia y el diagnóstico de CCR; de tal forma que a medida que se incrementa este número lo hace también la probabilidad de desarrollar cáncer a lo largo del periodo de seguimiento. La incidencia de CCR en el grupo sin adenomas fue del 0%, del 8,4% en la segunda categoría de pacientes con 1 a 10 adenomas, del 19% entre aquellos con número entre 11 y 20 pólipos y del 35% en el último subgrupo con un número de adenomas en la primera colonoscopia entre 21 y 50. No se identificaron portadores con más de 50 adenomas en la primera colonoscopia.

Estos resultados difieren de los publicados en el trabajo de Neklason de 2008 donde tras comprobar cómo individuos portadores con bajo número de pólipos también desarrollaban cáncer, plantean un modelo de regresión logística para explorar el efecto del número de estos en la probabilidad de padecer CCR ajustado por edad, concluyendo que el efecto estimado del número de pólipos en el riesgo de CCR es negativo y no estadísticamente significativo. No parece fácil explicar la razón de estos resultados discordantes entre los dos trabajos si bien hay que señalar que el trabajo de Neklason el número de casos de CCR en la primera colonoscopia en la que cuentan con el dato de número de adenomas fue solo de 9 portadores, mientras que en nuestra serie ese número asciende a 17 con lo que aumenta la posibilidad de encontrar diferencias. También el método utilizado para el análisis es diferente, pues en nuestro caso analizamos la relación del número de adenomas en primera colonoscopia con el diagnóstico de

CCR a lo largo del seguimiento (sincrónico o metacrónico), mientras que en el caso de la serie americana lo estudian solamente en relación al hallazgo de CCR en esa primera colonoscopia.

Esta serie presenta menor frecuencia de manifestaciones extracolónicas que las descritas en otras formas de PAFA conocidas.

Las guías de la NCCN indican que las manifestaciones extracolónicas en PAFA son similares a los hallazgos en PAF clásica, al menos en términos de número de pólipos o adenomas gastroduodenales. Por lo que respecta a la literatura, las frecuencias de afectados son muy variables según las distintas series publicadas. En la serie americana de Burt y Neklason el número de casos de cáncer de estómago y duodeno fue similar al descrito en las formas clásicas de poliposis, con 8 casos en 182 portadores, motivo por el cual los autores recomiendan un seguimiento del tracto GI superior equivalente al de poliposis clásica (Burt *et al.*, 2004). La serie de Knudsen hace referencia a las tasas de pólipos gastroduodenales, siendo esta del 27%, pero no describe casos de cáncer en dicha localización (Knudsen *et al.*, 2010). En la tabla de datos individuales de la serie de Lisa Spirio, 11 de los 90 familiares (12,2%) presentaban pólipos gastroduodenales y 4 cáncer del TGI superior (Spirio *et al.* 1999).

En las guías clínicas de manejo de familias con PAF, se recomienda un estudio endoscópico alto inicial y la planificación del intervalo de seguimiento en función de los hallazgos basándose en los criterios de Spigelman. En nuestro estudio se han realizado 145 gastroscopias a un total de 143 portadores de mutación (dos portadores se habían realizado dos estudios) y llama la atención la escasa incidencia de pólipos del tracto GI superior encontrados (pólipos de glándulas fúndicas, adenomas gástricos o adenomas duodenales) ya que solamente en el 10.3% de los estudios realizados se encontró algún pólipo y siempre en número muy escaso, con una mediana de 1 y un rango entre 1 y 3.

Por otro lado, los tumores del tracto gastrointestinal superior son poco característicos de esta entidad, con muy escasos casos identificados en cada una de las series que reportan este dato. En nuestra caso, entre los 194 familiares objeto de este trabajo no se identificó ningún caso de adenocarcinoma gástrico o duodenal, si bien es cierto que al realizar la historia familiar a los CI si se refirieron cuatro casos entre familiares de 1º y 2º grado (sujetos no pertenecientes a la serie, que no pasaron por la UCG ni fueron estudiados, y por tanto desconocemos si eran o no portadores de la mutación familiar). Únicamente conocemos con certeza el diagnóstico

anatomopatológico de uno de ellos (el hermano fallecido –portador obligatorio– del CI de la familia 14, inicialmente clasificado como TOD).

Por lo que respecta al carcinoma papilar de tiroides, se han diagnosticado 2 casos, lo que representa una prevalencia del 1%. Este dato es coincidente con el resto de series de PAFA que lo reportan y similar al riesgo estimado de desarrollar este tipo de tumores en población general que es del 1,2 % según datos de la SEER. No obstante, hay que reseñar que una de las dos pacientes diagnosticadas de cáncer de tiroides había sido sometida a radioterapia administrada sobre campo afecto que incluía mediastino y cuello para el tratamiento de un Linfoma de Hodgkin 15 años atrás. Un estudio de la Universidad de Stanford analizando la toxicidad de los tratamientos de los supervivientes de LH describía ya que estos pacientes tenían un riesgo de cáncer de tiroides 16 veces más alto que el esperado (Hancock, Cox and McDougall, 1991). Es por ello por lo que no podemos aventurar en este caso si se trata de un tumor relacionado con la mutación en *APC*, es secundario al tratamiento radioterápico previo o bien participan de alguna manera ambos factores causales.

En lo referente a los tumores desmoides y a la hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina, estas son patologías en general poco frecuentes en la PAFA, si bien alguna serie como la de Knudsen los describen hasta en 5% de los portadores. En nuestro caso no hemos hecho una búsqueda específica con vistas al diagnóstico concreto de estas dos entidades (por ejemplo con exploración oftalmológica o TC abdominal en los seguimientos), por lo que no disponemos de datos precisos al respecto mas allá del hecho de no haber encontrado ningún caso con diagnóstico de tumor desmoide recogido en las historia clínicas.

Cuando comparamos el total de los procesos oncológicos, distintos al cáncer colorrectal, diagnosticados en los individuos portadores y no portadores, vemos que entre los primeros existe claramente un mayor número de casos (trece frente a tres), con diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,044$). Si analizamos los casos excluyendo los tumores relacionados clásicamente con las formas de poliposis adenomatosas vemos que existe una tendencia ($p=0,094$) a padecer mayor número de estos tumores en el grupo portador. Lo limitado de la serie de otros tumores relacionados con PAF (dos cánceres de tiroides) no nos permite sacar conclusiones en este aspecto. Es difícil comparar estos datos con los reflejados por las otras series similares de PAF pues en las de Spirio (Spirio *et al.*, 1999) y Knudsen (Knudsen *et al.*, 2010) se reflejan las manifestaciones extracolónicas, pero en ninguna de las dos haciendo referencia a otros tumores que no sean los típicamente asociados a la poliposis adenomatosa

(tumores TGI superior o desmoides). En el artículo de Burt (Burt *et al.*, 2004) se describen 54 cánceres diagnosticados entre los 184 portadores, donde además de los 27 casos de CCR se incluyen los relacionados con PAF y otros 13 casos dispares con una casuística similar a la de nuestra serie (cáncer de mama, ovario, útero, próstata, melanoma, tumores cerebrales, páncreas y esófago).

Por lo tanto el fenotipo de la mutación que nos ocupa es significativamente más atenuado que lo publicado por otras series similares, en lo que respecta a aspectos fundamentales del síndrome como son el número de adenomas, la menor edad de diagnóstico de la poliposis así como un menor riesgo de CCR a lo largo de la vida y además con una edad de diagnóstico más alta. Si a esto le añadimos otros factores descritos a lo largo del trabajo como la práctica ausencia de tumores clásicamente relacionados con los síndromes polipósicos y la presumible no presencia de manifestaciones extracolónicas, podemos confirmar el carácter leve del fenotipo de la mutación fundacional que nos ocupa y sugerir el nombre de poliposis familiar hiperatenuada para el síndrome.

Primera descripción de la tasa de aparición de nuevos pólipos en una serie de PAFA.

El carácter especialmente atenuado de la patología en nuestra serie permitió en la mayoría de los casos manejar los pólipos de los individuos afectados con un enfoque conservador basado en polipectomías tras un seguimiento endoscópico estrecho, sin precisar, en gran medida, cirugías profilácticas. De hecho, solo 6 casos (16,2%) se sometieron a colectomías profilácticas por poliposis no controlada fácilmente con técnicas endoscópicas y 9 casos (24,3%) lo hicieron ante la presencia de un pólipo grande o con displasia severa no resecable por esta vía. Por ello contamos con un gran número de portadores con colon intacto y con un importante número de colonoscopias realizadas. Casi 170 portadores tiene al menos un estudio realizado y hasta el 34% de ellos tienen cuatro o más, con un seguimiento superior a 5 años.

Este hecho nos ha permitido, por primera vez en el caso de la PAF o de la PAFA, estimar la tasa de aparición de nuevos pólipos tras una endoscopia considerada “limpia”, con un colon libre de pólipos tras polipectomías.

En población general sometida a polipectomías, la edad, el sexo y la presencia de adenomas en la endoscopia previa, son considerados factores de riesgo para la recurrencia de adenomas (Noshirwani *et al.*, 2000; Nusko *et al.*, 2002; Winawer and Zaubert, 2006; von Karsa *et al.*, 2013).

En nuestro trabajo, aunque el análisis univariante mostró diferencias significativas en las tasas de recurrencia de nuevos adenomas en función de los distintos grupos de edad, y los distintos grupos según el de nº de adenomas en endoscopia previa (0, 1-5 o >5), en el análisis multivariante solamente el número de adenomas en colonoscopia previa resultó ser un factor predictivo independiente al compararse con el sexo y la edad; con unos HRs de 3,55 (IC95%,1,57-8,02; $p=0,002$) y 7,35 (IC95% 3,15-17,15; $p<0,0001$), respectivamente para los grupos que presentan entre 1 y 5 y más de 5 adenomas con respecto al grupo sin adenomas en el estudio previo.

El establecimiento de esta relación justifica la consideración del dato respecto del número de adenomas identificados en colonoscopias previas como el elemento básico a la hora de establecer un protocolo de seguimiento endoscópico en los individuos portadores de esta mutación en el gen *APC*, incluso por delante de la edad de los individuos sometidos a estudio.

Por otra parte, el hecho de que los individuos con mayor riesgo de nuevos adenomas sean aquellos que más adenomas habían desarrollado previamente y que este riesgo sea independiente de la edad de los individuos, indicaría la existencia de cierta heterogeneidad en el riesgo de desarrollar nuevos adenomas en portadores. Es decir, unos portadores tendrían mayor predisposición a desarrollar adenomas y probablemente CCR que otros, aun siendo todos portadores de la misma alteración genética. Esta heterogeneidad en el riesgo o variabilidad de la penetrancia de la patología se ha descrito en otros síndromes de predisposición al cáncer como es el caso del síndrome de Lynch donde se ha observado que una considerable proporción de portadores de mutación en los genes *MLH1* y *MSH2* tienen riesgos similares a la población general de desarrollar CCR o cáncer de endometrio antes de los 70 años de vida, mientras que en una fracción minoritaria de portadores este riesgo es prácticamente del 100% (Dowty *et al.*, 2013). La causa de esta heterogeneidad podría estar en la presencia de variantes en otros genes (genes modificadores) que pudieran incrementar o disminuir el riesgo a desarrollar adenomas en los individuos portadores, aunque no se puede descartar la posible implicación de factores ambientales -previamente identificados como factores de riesgo en el desarrollo de adenomas y CCR-, como son la dieta y el ejercicio físico.

La identificación de estos factores epigenéticos y moleculares podría ayudar a explicar mejor la variabilidad del fenotipo atenuado dentro de esta familia, y dado que esta serie es amplia y homogénea, con datos clínicos y DNA de 341 sujetos (194 portadores y 147 no portadores) entre los cuales la única diferencia a priori es el estado de portador o no, se podrían plantear

estudios futuros tipo casos y controles o bien buscar otros genes no estudiados hasta ahora con las técnicas de NGS ya disponibles.

3. ORIGEN Y DATACIÓN DE LA MUTACIÓN.

Como se comentó en la introducción, son pocos los casos en los que se ha descrito un “efecto fundador” en mutaciones que afecten al gen *APC*, especialmente en aquellas que se asocian al desarrollo de la forma clásica de la enfermedad, posiblemente debido a que la temprana aparición de los síntomas y la severidad clínica de la patología hacen que los individuos afectados tengan, en general, una descendencia muy limitada. En realidad se podría establecer una cierta correlación entre el grado de atenuación de la enfermedad y la antigüedad de la variante que la causa.

Los métodos utilizados para la datación de una mutación pueden estar basados por una parte en datos genealógicos conservados en distintos tipos de registros, como partidas de nacimiento, casamientos, certificados de defunción, etc., y por otro en el análisis de la información genética aportada por marcadores polimórficos más o menos próximos al gen investigado. Cuando surge una mutación, lo hace sobre un gen situado en un cromosoma portador de variantes concretas para estas secuencias polimórficas. El paso del tiempo va relajando esta relación, más o menos rápidamente, en función de la distancia entre la mutación analizada y el marcador como consecuencia de los procesos de recombinación y mutación. Estos métodos de datación son necesariamente inexactos ya que la historia real de mutación y recombinación del segmento cromosómico analizado es desconocida y los modelos evolutivos utilizados realizan asunciones que no pueden ser estrictamente verificadas.

El único caso publicado de “efecto fundador” en la forma clásica de la PAF es el descrito por Alfaro *et al.* en la mutación c.3221_3225delACAAA en las Islas Baleares. Esta variante es la causante del 50% del total de los casos de PAF en las islas y afectaba, en el momento de publicación del trabajo, a 13 individuos de 5 familias. En realidad esta variante se localiza en un *hot spot* o punto caliente mutacional y es una de las alteraciones más frecuentemente identificada a nivel global en el gen *APC*, representando aproximadamente el 8% del total de las alteraciones descritas en el mismo.

Los autores no llegan a establecer relación de parentesco entre las diversas familias, sin embargo, lo infrecuente que resulta en la población general el haplotipo compartido por todos los individuos afectados, la ausencia de compatibilidad de este haplotipo con el de otras familias portadoras de la misma mutación en otros países y la proximidad de la localización geográfica de las mismas, les permite afirmar el origen común de la alteración (Alfaro *et al.*, 2010). En este caso no se hace una estimación de la edad de la mutación pero, por el limitado número de casos y familias implicadas así como por la estricta localización geográfica de las mismas, no parece probable que el origen se pueda situar más allá de una pocas generaciones atrás.

Por lo que respecta a la forma atenuada de la PAF, hasta la fecha se han publicado dos ejemplos de mutaciones con “efecto fundador” en el gen *APC*. El primero es el de una mutación compartida por 90 individuos pertenecientes a 5 familias asentadas en la Isla de Terranova (Canadá). La alteración consiste en el cambio de una guanina (G) por una adenina (A) en la región aceptora del intrón 3 (c.423-1G>A), que implica la pérdida del exón 4 del gen durante el proceso de splicing del ARNm. Los autores fundamentan, en parte, el origen común de la alteración en el hecho de que todos los portadores de la variante lo son a su vez de un alelo poco frecuente en población caucásica para el STR D5S346 (MAF=2%). Además consiguen, mediante estudios genealógicos, identificar el ancestro común de 4 de las familias en una pareja de inmigrantes de ascendencia inglesa que residió en la isla a mediados del siglo XIX (Spirio *et al.*, 1999).

Un caso similar al anterior es el de la mutación causante de PAF más frecuente de los EEUU. Se trata de la variante c.426_427delAT localizada en el exón 4 de *APC*, descrita inicialmente en 2 amplias familias de Utah y más tarde identificada en otras 13. Todos los individuos afectados tenían un haplotipo común que abarcaba unas 6,69Mb en torno a *APC* y, mediante análisis genealógico, se demostró que compartían como antecesores a una pareja emigrada desde Inglaterra a Nueva York alrededor de 1630 (Burt *et al.*, 2004; Neklason *et al.*, 2008). Los autores de este trabajo destacan el elevado número potencial de portadores de esta variante en la actualidad y lo ampliamente distribuidos que se encuentran a lo largo del país. Como ejemplo mencionan el caso de una de las familias inicialmente estudiadas, cuyo rastro se inicia en una pareja establecida en Utah alrededor de 1850 y que después de 9 generaciones ha dejado un total de 7.818 descendientes (5247 vivos en la actualidad), aproximadamente la mitad de los cuales deberían ser portadores de la citada mutación.

Un caso especial de “efecto fundador” en el gen APC es el de la mutación I1307K, asociada a una forma extremadamente atenuada del síndrome que se concreta en un incremento riesgo de cáncer colorrectal de entre 1,5 a 2 veces respecto de la población general. Como ya se ha comentado anteriormente, esta es una variante relativamente frecuente entre los judíos askenazis, aproximadamente el 6% de ellos son portadores de la misma, pero no es exclusiva de estos ya que se ha identificado con menor frecuencia en otros linajes judíos como los sefardíes y los mizrajíes (judíos orientales), pero también en musulmanes y cristianos palestinos así como en beduinos árabes de la región del Negev.

Esta variante, ampliamente investigada, conserva un haplotipo a su alrededor de unas 0.5Mb y son diversos los trabajos publicados en los que se aborda la tarea de su datación aplicando distintas técnicas de análisis genético. Así, por ejemplo, Niell *et al.* utilizando la información obtenida a partir de 3 secuencias microsatélite y 2 SNPs en un total de 83 pares caso-control, estimaron la antigüedad de la misma en entre 2.200 y 2.950 años utilizando el método de marcador único propuesto por Risch y aplicando el factor corrector de Labuda para una tasa de crecimiento de la población de 1,125 fpg (Niell *et al.*, 2003). Por su parte, Greenwood *et al.* con esta misma metodología sobre los datos obtenidos del análisis de 6 marcadores en 88 portadores de la variante, obtuvieron estimaciones prácticamente idénticas a las de Niell *et al.*, mientras que con el método bayesiano implementado en el software DMLE para esta misma tasa de crecimiento, la edad de la variante se estimó en 2.643 años, con un intervalo de confianza al 95% de entre 2.149 y 3.215 años (Greenwood *et al.*, 2010).

Por lo que respecta a los 28 casos índice de este estudio, todos ellos son portadores de la mutación c.147_150delACAA y los datos genealógicos obtenidos durante las entrevistas indican que la mayoría de ellos provienen de alguna de las localidades situadas en la Vega Media del Segura y, sobre todo, de las proximidades del Valle de Ricote. El elevado número de portadores de una misma variante y lo localizado de la distribución geográfica sugerían la existencia de un “efecto fundador”.

El análisis de ligamiento con 8 STRs demostró la existencia de un haplotipo común en todos los sujetos índice que se extendía entre un mínimo de 1Mb (D5S2027-D5S346) y un máximo de 2,5 Mb (D5S134-D5S656) en torno a APC. La baja frecuencia de este haplotipo, alrededor del 1% en la población general del mismo origen, corrobora la hipótesis del origen común de la variante identificada. La datación de la mutación se realizó utilizando la información genética extraída de los STRs analizados. Los resultados obtenidos fueron muy similares con las dos metodologías

empleadas y dan la máxima probabilidad a las estimaciones que sitúan el origen de la mutación entre los años 1100 y 1300 (entre 28 y 37 generaciones).

En general los métodos de datación multilocus se consideran más consistentes y robustos que los métodos de marcador único ya que la fiabilidad de estos últimos es muy dependiente de la exactitud de las frecuencias de recombinación aplicadas y estas no pueden ser adecuadamente estimadas en marcadores que se sitúan muy próximos a la mutación investigada, como sucede en nuestro caso con los marcadores D5S2027 y D5S346. Por otra parte, en los marcadores más alejados, encontramos el problema de la falta de desequilibrio de ligamiento, lo que dificulta la asignación del alelo ancestral. A estos inconvenientes hay que añadir la simplificación asumida respecto a la genealogía de los haplotipos, ya que se supone que todos los haplotipos actualmente asociados a la variante investigada son descendientes directos del haplotipo original en el que surgió la mutación.

El análisis multilocus ofrece una información más consistente al tratar con haplotipos completos. Por otra parte, el enfoque bayesiano permite introducir información respecto de las frecuencias de mutación y recombinación, frecuencias alélicas y haplotípicas así como datos poblacionales como la tasa de crecimiento o la frecuencia de la mutación en la población. Por último, el empleo de cadenas de Markov Monte Carlo permite estimar la función de verosimilitud del parámetro de interés, en este caso el número de generaciones transcurridas desde el origen de la mutación, muestreando secuencialmente entre multitud de topologías (árboles genealógicos) y tiempos de coalescencia. El método coalescente implementado en el software DMLE es probablemente el que mejor representa las posibles genealogías de haplotipos y su variabilidad.

Por todo ello, resulta especialmente destacable la similitud de los resultados obtenidos en este caso dada la marcada diferencia de los enfoques utilizados en la obtención de los mismos. No obstante, existen trabajos previos en los que se ha constatado la concordancia de los resultados obtenidos mediante ambas metodologías cuando se estima la edad de mutaciones recientes surgidas en poblaciones que experimentan crecimientos relativamente rápidos (Greenwood *et al.*, 2010).

El origen estimado para la mutación causante de la patología en este trabajo es entre 300 y 500 años más antiguo que el obtenido por Burt *et al.* para la mutación prevalente en EEUU, lo que es coherente con el tamaño considerablemente menor del haplotipo conservado, y la convierte en la variante patogénica con elevada penetrancia más antigua de las descritas hasta ahora en el gen APC. A este respecto, llama la atención el escaso número de portadores de la mutación aquí

analizada y lo confinado de su distribución geográfica en la Vega Media del Segura. En este trabajo se han incluido los 194 individuos portadores identificados hasta diciembre de 2013. El número de nuevos casos identificados en los años posteriores ha ido disminuyendo paulatinamente, a pesar de la especial atención empleada en su detección. En la última actualización de datos (marzo 2018), el número de portadores identificados asciende a 237 con 5 nuevos casos índices identificados en 2015, dos casos índices identificados en 2016 y un único caso índice identificado en 2017. Es por esto que creemos justificada nuestra estimación, ya comentada en el apartado de Material y Métodos, que sitúa entre 250 y 300 el número de portadores de esta mutación existentes a día de hoy.

La datación del origen de una mutación es una labor que podría parecer de un interés puramente académico, sin embargo, tomada como valor aproximado puede aportar información que ayude a interpretar la historia y la demografía de una determinada población. El Valle de Ricote es un lugar de relevancia histórica; este pequeño valle estuvo ocupado casi exclusivamente por los llamados moriscos, descendientes de pobladores musulmanes asentados aquí desde muy poco después de la primera invasión musulmana de la península en el año 711. Esta población permaneció en el valle tras la anexión del Reino de Murcia a la Corona de Castilla en 1243 y fueron los únicos pobladores del mismo hasta la ejecución del decreto de expulsión de 1611.

En nuestra opinión, una hipótesis plausible es que esta mutación surgiera en alguna de las poblaciones dentro del Valle de Ricote entre los años 1100 y 1300. En ese tiempo, la población del valle era escasa, alrededor de 200 personas repartidas en pequeños asentamientos con casi nula conexión con las poblaciones de los alrededores del valle. En poblaciones aisladas y de pequeño tamaño, el efecto de la deriva genética sobre las variantes de nueva aparición puede tener un efecto muy significativo en el cambio de las frecuencias alélicas y en este caso pudo actuar a favor de que esta mutación, con efectos muy limitados sobre la capacidad de producir descendencia, llegara a alcanzar una frecuencia relativamente elevada en el interior del valle.

En el año 1613, la ejecución del decreto de expulsión firmado 2 años antes, forzó a esta población, de entorno a 3.000 personas en ese momento (García Avilés, 2007), a la salida de su aislamiento. En principio, los destinos de los desterrados fueron diversas localidades del Norte de África e Italia, sin embargo, estudios recientes sobre el proceso de expulsión muestran que este fue en general bastante ineficiente y por lo que respecta al Valle de Ricote, la mayoría de los moriscos expulsados lograron regresar poco tiempo después, algunos a su localidades de origen y el resto a diversas poblaciones cercanas en la Vega Media del Segura (Dadson, 2011).

La aparente paradoja respecto al escaso número de portadores de esta mutación y lo restringido de su distribución geográfica en comparación con la mutación fundadora estadounidense, podría ser explicada, al menos en parte, por las marcadas diferencias en las situaciones históricas en las que probablemente evolucionaron cada una de ellas. Mientras que la expansión de la mutación americana se produce en un contexto de colonización de nuevos territorios por parte de una población con unas tasas de crecimiento muy elevadas (1,65 fpg) (Clendenning *et al.*, 2008), en el caso de la mutación aquí descrita, la expansión habría ocurrido en una población social y geográficamente muy confinada con unas tasas de crecimiento mucho más limitadas (1,15-1,20 fpg). La expulsión y posterior regreso de la población morisca habría desencadenado el tardío inicio de la expansión de la mutación hacia otras localidades de la Vega Media del río Segura, donde actualmente la encontramos con frecuencias tan elevadas como 1 en 150 (Albudeite) o 1 en 340 (Archena).

Es de destacar que esta mutación se ha reportado previamente en tres ocasiones (Gomez-Fernandez *et al.*, 2009; Rivera *et al.*, 2011). En todos los casos se trataba de familias españolas y tenemos evidencias indirectas que una de estas familias provenía de nuestra Región. En el primer artículo (Gomez-Fernandez *et al.*, 2009) se identifica esta mutación en un paciente de 50 años con un fenotipo muy atenuado con 15 pólipos, sin CCR ni enfermedad extracolónica y una dudosa historia familiar de CCR, lo que se adecuaba con el fenotipo descrito en nuestra serie de casos índices.

En el segundo artículo (Rivera *et al.*, 2011) se reporta la misma mutación en 2 ocasiones con nomenclaturas diferentes (c.145_148delAAAC y c.147_150delACAA). En ninguna de las dos ocasiones se comenta la existencia de historia familiar de CCR o pólipos, pero sí refieren que el individuo con la mutación c.145_148delAAAC presentaba un fenotipo clásico de PAF con más de 1000 pólipos, lo que difiere bastante del fenotipo atenuado característico de nuestra serie. Buscando genes modificadores los autores analizan dos mutaciones en *MUTYH* (Tyr179Cys y Gly396Asp) sin encontrar alteraciones, pero no secuencian el gen entero para buscar otras posibles mutaciones recurrentes en nuestro país que coexistiendo con la mutación de *APC* pudieran justificar el fenotipo tan profuso, como ocurrió por ejemplo en nuestro caso con la paciente con doble mutación en homocigosis en *MUTYH* [c.462G>A]:[c.462G>A].

4. PROPUESTA DE PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO DE POLIPOSIS EN EL ÁREA Y SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN PORTADORA.

La implantación de programas de despistaje y seguimiento específicos una vez detectada la naturaleza hereditaria de una condición polipósica en un área geográfica concreta, podría ayudar a incrementar los diagnósticos en etapas preclínicas o asintomáticas y como consecuencia lograr una mejoría en la incidencia y mortalidad del CCR en dicha área en años posteriores.

Debemos tener en cuenta que un número de pacientes con PAFA en nuestra zona pueden no haber sido diagnosticados al haber presentado escaso número de adenomas en sus primeras colonoscopias de screening y por tanto haber sido considerados por los médicos proveedores (endoscopista, cirujanos, oncólogos...) o por nuestra propia UCG, como casos esporádicos no habiéndoseles planteado estudio genético. El efecto fundador de la mutación nos obliga a pensar que deben existir algunas familias aún por detectar en estas áreas de salud y en zonas próximas, motivo por el cual deberemos adecuar los protocolos de diagnóstico en nuestra Región con el fin de incrementar la sensibilidad de detección de estas familias o sujetos asintomáticos.

Por ello, dependiendo del número de adenomas mínimo que tomemos como límite para considerar un caso como esporádico o sospechoso de tratarse de un síndrome polipósico hereditario, podremos incrementar nuestra sensibilidad de detectar a estas familias aún sin diagnosticar. En la Guía de práctica clínica de síndromes polipósicos recientemente publicada por los cirujanos de colon americanos (ASCRS) recomiendan que se debe considerar un síndrome polipósico en aquellos pacientes que hubiesen presentado a lo largo de su vida un número de adenomas mayor de 20 (Grado de recomendación: 1C; recomendación fuerte basado en evidencia de baja calidad) (Herzig *et al.*, 2017). Sin embargo, en la Guía de la ACG publicada por Syngal *et al.* dos años antes, el número de adenomas considerado adecuado para someter a un individuo a un estudio de poliposis fue mayor de 10 (Syngal *et al.*, 2015). Recordemos que en nuestra serie, sumando los hallazgos de las cuatro primeras colonoscopias, casi la mitad de los portadores (49,6%) presentaban entre 1 y 10 adenomas totales. Es decir, no debemos emplear el criterio recomendado por algunas guías de “más de 20 adenomas” si pretendemos ser mínimamente “sensibles” a la hora de detectar nuevos casos índice en nuestra área geográfica.

En lo que respecta al seguimiento en los ya diagnosticados de PAFA, guías internacionales como las de la NCCN recomiendan iniciar colonoscopia incluso antes de los 21 años y realizar seguimiento endoscópico cada 1-2 años cuando la carga de adenomas sea baja o plantearse cirugías profilácticas si esta es mayor (NCCN, 2017). La guía de la ACG para PAFA indica que el inicio de las revisiones con colonoscopia se podría retrasar a los últimos años de la adolescencia o mitad de los 20 y realizarla cada 1 o 2 años (Syngal *et al.*, 2015). Por su parte la guía europea de ESMO recomiendan la colonoscopia completa cada 2 años iniciándose a la edad de 18–20 años y continuando de por vida hasta que aparezcan los primeros pólipos, momento en que la periodicidad pasa a ser anual (Balmaña *et al.*, 2013).

Todas las guías coinciden en recomendar la cirugía solamente cuando el número de adenomas sea muy elevado o muestren alto grado de displasia.

Para el estudio de las manifestaciones extracolónicas la mayoría de las guías recomiendan seguir los protocolos de la PAF clásica.

En nuestro caso, lo hiperatenuado del proceso nos lleva a proponer un protocolo de diagnóstico y seguimiento adaptado a esta condición “leve”, tanto en aspectos relativos a fijar la edad de inicio de las revisiones, como en la frecuencia o intervalo entre las colonoscopias y la necesidad o no de realizar otras técnicas endoscópicas para el despistaje de lesiones en tracto digestivo superior.

Además del fenotipo hiperatenuado, hemos señalado también la gran variabilidad fenotípica dentro de la misma familia, donde parecen coexistir dos subgrupos de portadores, aquellos que desde muy jóvenes presentan ya pólipos en número muy bajo y que mantienen ese perfil bajo toda su vida y aquella otra subpoblación, que por motivos aún no aclarados, asocia un alto número de pólipos a edades mayores. Puesto que dentro del primer subgrupo existen muchos portadores jóvenes -menores de 30 años- que ya presentan adenomas a esas edades, no nos planteamos demorar más allá de los 20 años el inicio de las revisiones endoscópicas.

Con respecto a las recomendaciones del seguimiento y despistaje de pólipos o cáncer en tracto GI superior y la potencial utilidad de la gastroscopia/enteroscopia, tras la revisión de 145 estudios, con solo un 10.3 % de ellos positivos (con un número de pólipos extremadamente bajo y sin incremento en las tasas de adenocarcinomas gastroduodenales), proponemos la realización de un estudio basal con gastroscopia y si el resultado es negativo, repetirla cada 10

años. En caso de presencia de sintomatología o hallazgos de adenomas, el seguimiento se realizaría según los criterios clásicos Spigelman.

Aunque pudiera ser factible evitar la realización de pruebas de despistaje para otras manifestaciones extracolónicas en los portadores, el hecho de no haber sido estudiado este aspecto en detalle y siendo la casuística limitada, consideramos aventurado el descartar la indicación de su realización dentro del protocolo.

Por tanto, una vez caracterizada y definida la entidad nosológica clínica y genética asociada a una determinada mutación en esta familia en nuestra Región, proponemos un protocolo de diagnóstico, evaluación y seguimiento adaptado a sus características particulares.

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE POLIPOSIS EN EL ÁREA

1. Se debe plantear el estudio genético inicial de esta mutación concreta en el exón 2 del gen *APC* (c.147_150delACAA) a todo paciente del área geográfica que nos ocupa (Valle de Ricote-Vega Media del Segura de Murcia) en cuyas colonoscopias seriadas realizadas la suma de adenomas totales sea mayor de 5. En caso de no presentar más de 10 adenomas no se proseguirá con el estudio de *APC* y *MUTYH*.
2. En sujetos con más de 10 adenoma totales (en la colonoscopia basal o en el sumatorio de endoscopias) se plantea de forma inicial el estudio de la mutación fundacional y en caso de ser negativa (no portador) ya se procedería a la secuenciación completa de ambos genes (*APC* y *MUTYH*).
3. Estudio de la mutación a los familiares de 1º grado de los portadores conocidos a partir de la edad de 20 años tras oportuno consejo genético, pues antes carece de sentido si no se va a proceder al inicio de revisiones endoscópicas hasta alcanzar esta edad.

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO EN PORTADORES

1. Inicio de revisiones endoscópicas a los 20 años. Dado que en el grupo de 20-30 años, casi el 80 % de los portadores presentaron adenomas en la primera colonoscopia, deberíamos recomendar los estudios endoscópicos ya a estas edades precoces.
2. Si esta primera colonoscopia fuese negativa, de los 20 a los 30 años se repetiría la endoscopia cada 3 años, de los 30 a los 50 años bianual y a partir de los 50 años, anual.
3. Para el intervalo de seguimiento endoscópico se establece una periodicidad determinada en función de los hallazgos de la colonoscopia previa, de tal manera que en los individuos con número de pólipos resecados mayor de 5 la siguiente colonoscopia se planifique al año; en aquellos sin ningún pólipo se puede retrasar esta a los 3 años y se plantea una periodicidad intermedia en el grupo con número de adenomas entre 1 y 5.
4. Dada la mayor frecuencia de afectación adenomatosa del colon derecho, así como el alto porcentaje de portadores con recto preservado de pólipos, recomendamos la realización de colonoscopia completa, no siendo suficiente con el empleo del recto-sigmoidoscopio .
5. Manejo suficiente con técnicas de polipectomía endoscópica siempre que sea posible.
6. En aquellos portadores con número elevado de adenomas y técnicamente difíciles de resear endoscópicamente (o displasia severa) se sigue recomendando la cirugía profiláctica
7. Estudio con gastroscopia basal a los 20 años y si el resultado es negativo, repetirla cada 10 años. En caso de presencia de sintomatología o hallazgos de adenomas, el seguimiento se realizaría según los criterios clásicos Spigelman.
8. Hasta que el seguimiento de la serie y/o la casuística sea mayor, se recomienda mantener el screening recomendado por las Guías internacionales para otras manifestaciones extracolónicas (cáncer de tiroides, hepatoblastoma o tumores desmoides) según protocolos habituales de PAFA.

CONCLUSIONES

1. Se ha caracterizado el origen fundacional de una nueva mutación germinal en el gen *APC*, la mutación c.147_150delACAA, que corresponde a una delección de 4 pares de bases en el exón 2 del gen, y que afecta a 28 familias con poliposis familiar en su forma atenuada.
2. Se ha caracterizado el fenotipo clínico asociado con esta mutación. Este fenotipo incluye una forma muy atenuada de poliposis adenomatosa familiar, con una mediana de presentación de los pólipos más tardía, menor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal y con escasa presencia de manifestaciones extracolónicas significativas en comparación con la forma clásica.
3. Los estudios de datación realizados sugieren que esta mutación germinal se originó hace entre 35 y 38 generaciones en el valle de Ricote, en la Región de Murcia.
4. Se ha propuesto un protocolo de diagnóstico y seguimiento específico para los portadores de esta mutación, basado en los resultados obtenidos en esta serie. Este protocolo incluye la realización de colonoscopia a la edad de 20 años y un seguimiento posterior con una periodicidad establecida a raíz de los hallazgos del número de adenomas en la endoscopia previa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albuquerque, C. *et al.* (2002) 'The "just-right" signaling model: APC somatic mutations are selected based on a specific level of activation of the beta-catenin signaling cascade.', *Human Molecular Genetics*, 11(13), pp. 1549–1560.
- Alfaro, I. *et al.* (2010) 'Characteristics of patients with familial adenomatous polyposis in Spain. First results of the Spanish Registry of Familial Adenomatous Polyposis.', *Medicina Clinica*, 135(3), pp. 103–108.
- Aoki, K. and Taketo, MM. (2007) 'Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene.', *Journal of Cell Science*, 120(Pt 19), pp. 3327–3335.
- Aretz, S. *et al.* (2005) 'Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis.', *Journal of Medical Genetics*, 42(2), pp. 185–192.
- Aretz, S. *et al.* (2006) 'Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations?', *Pediatric Blood & Cancer*, 47(6), pp. 811–818.
- Baeg, G. H. *et al.* (1995) 'The tumour suppressor gene product APC blocks cell cycle progression from G0/G1 to S phase.', *The EMBO journal*, 14(22), pp. 5618–5625.
- Balmaña, J. *et al.* (2013) 'Familial risk-colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines.', *Annals of Oncology*, 24(SUPPL.6), vi73-vi78.
- Barnavi, E. and Opatowski, M. (2002) *A historical atlas of the Jewish people : from the time of the patriarchs to the present*. New York: Schocken Books.
- Behar, D. M. *et al.* (2004) 'MtDNA evidence for a genetic bottleneck in the early history of the Ashkenazi Jewish population.', *European Journal of Human Genetics*, 12(5), pp. 355–364.
- Behar, D. M. *et al.* (2006) 'The Matrilineal Ancestry of Ashkenazi Jewry: Portrait of a Recent Founder Event.', *American Journal of Human Genetics*, 78(3), pp. 487–497.
- Behrens, J. *et al.* (1996) 'Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1.', *Nature*, 382(6592), pp. 638–642.
- Bellido, F. *et al.* (2016) 'POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance.', *Genetics in Medicine*, 18(4), pp. 325–332.
- Bérout, C. and Soussi, T. (1996) 'APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines.', *Nucleic Acids Eesearch*, 24(1), pp. 121–4.
- Berrueta, L. *et al.* (1998) 'The adenomatous polyposis coli-binding protein EB1 is associated with cytoplasmic and spindle microtubules.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(18), pp. 10596–10601.

Bertario, L. *et al.* (1994) 'Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee.', *Seminars in Surgical Oncology*, 10(3), pp. 225–234.

Bertario, L. *et al.* (2000) 'Genotype and Phenotype Factors as Determinants for Rectal Stump Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis.', *Annals of Surgery*, 231(4), pp. 538–543.

Bertario, L. *et al.* (2001) 'Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis.', *International Journal of Cancer*, 95(2), pp. 102–107.

Bertario, L. *et al.* (2003) 'Multiple Approach to the Exploration of Genotype-Phenotype Correlations in Familial Adenomatous Polyposis.', *Journal of Clinical Oncology*, 21(9), pp. 1698–1707.

Bertario, L. *et al.* (2003) 'Predictors of metachronous colorectal neoplasms in sporadic adenoma patients.', *International Journal of Cancer*, 105(1), pp. 82–87.

Bisgaard, M. L. *et al.* (1994) 'Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate.', *Human Mutation*, 3(2), pp. 121–5.

Björk, J. *et al.* (2001) 'Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations.', *Gastroenterology*, 121(5), pp. 1127–35.

Brenner, H. *et al.* (2012) 'Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EURO CARE study.', *International Journal of Cancer*, 131(7), pp. 1649–1658.

Brensinger, J. D. *et al.* (1998) 'Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene.', *Gut*, 43(4), pp. 548–552.

Bülow, S., Bülow, C., *et al.* (1995) 'Centralized registration, prophylactic examination, and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register.', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 30(10), pp. 989–93.

Bülow, S., Alm, T., *et al.* (1995) 'Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. DAF Project Group.', *International Journal of Colorectal Disease*, 10(1), pp. 43–6.

Bunyan, D. J. *et al.* (1995) 'Genotype-phenotype correlations of new causative APC gene mutations in patients with familial adenomatous polyposis.', *Journal of Medical Genetics*, 32(9), pp. 728–731.

Burke, C. A. *et al.* (1999) 'The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program.', *Gastrointestinal Endoscopy*, 49(3Pt1), pp. 358–64.

Burn, J. *et al.* (2011) 'A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis.', *Cancer Prevention Research*, 4(5), pp. 655–65.

- Burt, R. W. (2000) 'Colon cancer screening.', *Gastroenterology*, 119(3), pp. 837–853.
- Burt, R. *et al.* (2004) 'Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis.', *Gastroenterology*, 127(2), pp. 444–451.
- Burt, R. and Neklason, D. W. (2005) 'Genetic testing for inherited colon cancer.', *Gastroenterology*, 128(6), pp. 1696–1716.
- Bussey H.J.R. (1975) *Familial polyposis coli: family studies, histopathology, differential diagnosis, and results of treatment*. Johns Hopkins University Press. Batimore.
- Caspari, R. *et al.* (1994) 'Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer.', *The Lancet*, 343(8898), pp. 629–632.
- Caspari, R. *et al.* (1995) 'Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444.', *Human Molecular Genetics*, 4(3), pp. 337–340.
- Chirlaque, MD. *et al.* (2017) 'Incidencia de cáncer en la Región de Murcia. Año 2010.' *Boletín epidemiológico de vigilancia. Servicio de Epidemiología. D.G. de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Murcia*, 37(809), pp. 11–16.
- Clendenning, M. *et al.* (2008) 'Origins and prevalence of the American Founder Mutation of MSH2.', *Cancer Research*, 68(7), pp. 2145–2153.
- Cottrell, S. *et al.* (1992) 'Molecular analysis of APC mutations in familial adenomatous polyposis and sporadic colon carcinomas.', *The Lancet*, 340(8820), pp. 626–30.
- Couture, J. *et al.* (2000) 'A germline mutation at the extreme 3' end of the APC gene results in a severe desmoid phenotype and is associated with overexpression of betacatenin in the desmoid tumor.', *Clinical Genetics*, 57(3), pp. 1–8.
- Dadson, T. J. (2011) 'The Assimilation of Spain's Moriscos: Fiction or Reality? ', *Journal of Levantine Studies*, 1(2), pp. 11–30.
- Dashwood, R. H. *et al.* (1998) 'High frequency of beta-catenin (ctnnb1) mutations in the colon tumors induced by two heterocyclic amines in the F344 rat.', *Cancer Research*, 58(6), pp. 1127–1129.
- Davies, D. R. *et al.* (1995) 'Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene.', *American Journal of Human Genetics*, 57(5), pp. 1151–1158.
- Debinski, H. *et al.* (1996) 'Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis', *Gastroenterology*, 110(4), pp. 1028–1030.
- Dobbie, Z. *et al.* (1994) 'Mutational analysis of the first 14 exons of the adenomatous polyposis coli (APC) gene.', *European Journal of Cancer*, 30A(11), pp. 1709–1713.
- Dowty, J. G. *et al.* (2013) 'Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers.', *Human Mutation*, 34(3), pp. 490–497.
- van Duijvendijk, P. *et al.* (1999) 'Cumulative risk of developing polyps or malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis.',

Journal of Gastrointestinal Surgery, 3(3), pp. 325–30.

van Duijvendijk, P. *et al.* (1999) 'Functional Outcome After Colectomy and Ileorectal Anastomosis Compared With Proctocolectomy and Ileal Pouch–Anal Anastomosis in Familial Adenomatous Polyposis', *Annals of Surgery*, 230(5), p. 648.

Eccles, D. M. *et al.* (1997) 'An unusually severe phenotype for familial adenomatous polyposis', *Archives of Disease in Childhood*, 77(5):431–35.

Elsayed, F. A. *et al.* (2015) 'Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer.', *European Journal of Human Genetics*, 23(8), pp. 1080–1084.

Enomoto, M. *et al.* (2000) 'The Relationship Between Frequencies of Extracolonic Manifestations and the Position of APC Germline Mutation in Patients with Familial Adenomatous Polyposis.', *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 30(2), pp. 82–88.

Evans, D. G. R. *et al.* (1993) 'Non-penetrance and late appearance of polyps in families with familial adenomatous polyposis.', *Gut*, 34(10), pp. 1389–1393.

Facciorusso, A. *et al.* (2016) 'Development and validation of a risk score for advanced colorectal adenoma recurrence after endoscopic resection.', *World Journal of Gastroenterology*, 22(26), pp. 6049–6056.

Fearnhead, N. S., Britton, M. P. and Bodmer, W. F. (2001) 'The ABC of APC.', *Human Molecular Genetics*, 10 (7), pp. 721–733.

Ferlay, J. *et al.* (2013) 'Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012.', *European Journal of Cancer*, 49(6), pp. 1374–1403.

Ferlay, J. *et al.* (2015) 'Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.', *International Journal of Cancer*, 136(5), pp. E359–86.

Ficari, F. *et al.* (2000) 'APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis.', *British Journal of Cancer*, 82(2), pp. 348–353.

Frayling, I. M. *et al.* (1998) 'The APC variants I1307K and E1317Q are associated with colorectal tumors, but not always with a family history.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(18), pp. 10722–10727.

Friedl, W. *et al.* (1996) 'Attenuated familial adenomatous polyposis due to a mutation in the 3' part of the APC gene. A clue for understanding the function of the APC protein.', *Human Genetics*, 97(5), pp. 579–584.

Friedl, W. *et al.* (2001) 'Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families.', *Gut*, 48(4), pp. 515–521.

Galceran, J. *et al.* (2017) 'Cancer incidence in Spain, 2015.', *Clinical and Translational Oncology*, 19(7), pp. 799–825.

García Avilés, J. M. (2007) *Los moriscos del Valle de Ricote*. Publicaciones de la Universidad de Alicante.

- Gayther, S. A. *et al.* (1994) 'Regionally clustered APC mutations are associated with a severe phenotype and occur at a high frequency in new mutation cases of adenomatous polyposis coli.', *Human Molecular Genetics*, 3(1), pp. 53–56.
- Gebert, J. F. *et al.* (1999) 'Combined molecular and clinical approaches for the identification of families with familial adenomatous polyposis coli.', *Annals of Surgery*, 229(3), pp. 350–361.
- Gelman, A. (1996) 'Inference and monitoring convergence.', in *Markov chain Monte Carlo in practice*, pp. 131–143.
- Giardiello, F. M. *et al.* (1991) 'Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis.', *The Journal of Pediatric*, 119(5), pp. 766–768.
- Giardiello, F. M. *et al.* (1993) 'Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis.', *The New England Journal of Medicine*, 328(18), pp. 1313–6.
- Giardiello, F. M. *et al.* (1994) 'Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation.', *Gastroenterology*, 106 (6), pp. 1542–7.
- Giardiello, F. M. *et al.* (1996) 'Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis.', *Gut*, 39(6), pp. 867–869.
- Giardiello, F. M. *et al.* (1997) 'APC gene mutations and extraintestinal phenotype of familial adenomatous polyposis.', *Gut*, 40(4), pp. 521–525.
- Giardiello, F. M. *et al.* (2002) 'Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac.', *The New England Journal of Medicine*, 346(14), pp. 1054–9.
- Gomez-Fernandez, N. *et al.* (2009) 'Molecular analysis of the APC and MUTYH genes in Galician and Catalanian FAP families: a different spectrum of mutations?', *BMC Medical Genetics*, 10, p. 57.
- González, S. *et al.* (2005) 'Founder mutation in familial adenomatous polyposis (FAP) in the Balearic Islands.', *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 158(1), pp. 70–4.
- Goodman, A. J. *et al.* (1988) 'Gastric carcinoma and familial adenomatous polyposis (FAP).', *International Journal of Colorectal Disease*, 3(4), pp. 201–3.
- Greenwood, C. M. T. *et al.* (2010) 'How old is this mutation? - a study of three Ashkenazi Jewish founder mutations.', *BMC Genetics*, 11, p. 39.
- Gryfe, R. *et al.* (1998) 'Somatic instability of the APC I1307K allele in colorectal neoplasia.', *Cancer Research*, 58(18), pp. 4040–4043.
- Guillem, J. G. *et al.* (2006) 'ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes.', *Journal of Clinical Oncology*, 24(28), pp. 4642–60.
- Günther, U. *et al.* (2010) 'Capsule endoscopy in small-bowel surveillance of patients with hereditary polyposis syndromes.', *International Journal of Colorectal Disease*, 25(11), pp. 1377–82.

Gupta S. *et al.* (2017) 'NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2017.', *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15(12), pp.1465-1475.

Hahnloser, D. *et al.* (2003) 'The APC E1317Q variant in adenomatous polyps and colorectal cancers.', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 12(10), pp. 1023–1028.

Half, E., Bercovich, D. and Rozen, P. (2009) 'Familial adenomatous polyposis.', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4(1), p. 22.

Hancock, S. L., Cox, R. S. and McDougall, I. R. (1991) 'Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease.', *The New England Journal of Medicine*, 325(9), pp. 599–605.

Hassan, I. *et al.* (2005) 'Quality of life after ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis.', *Diseases of the Colon and Rectum*, 48(11), pp. 2032–7.

Hazewinkel, Y. *et al.* (2014) 'Incidence of colonic neoplasia in patients with serrated polyposis syndrome who undergo annual endoscopic surveillance.', *Gastroenterology*, 147(1), pp. 88–95.

Heiskanen, I., Luostarinen, T. and Järvinen, H. J. (2000) 'Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis.', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 35(12), pp. 1284–7.

Heppner Goss, K. *et al.* (2002) 'Attenuated APC alleles produce functional protein from internal translation initiation.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(12), pp. 8161–8166.

Hernegger, G. S., Moore, H. G. and Guillem, J. G. (2002) 'Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity.', *Diseases of the Colon and Rectum*, 45(1), pp. 127-34; discussion 134–6.

Herraiz, M. *et al.* (2007) 'Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations.', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(3), pp. 367–73.

Herzig, D. *et al.* (2017) 'The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes.', *Diseases of the Colon and Rectum*, 60(9), pp. 881–894.

Higuchi, T. *et al.* (2003) 'A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients.', *Clinical Cancer Research*, 9(13), pp. 4756–60.

Hirschman, B. A., Pollock, B. H. and Tomlinson, G. E. (2005) 'The spectrum of APC mutations in children with hepatoblastoma from familial adenomatous polyposis kindreds.', *The Journal of Pediatrics*, 147(2), pp. 263–6.

Hofgärtner, W. T. *et al.* (1999) 'Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis.', *The American Journal of Gastroenterology*, 94(8), pp. 2275–81.

Howlader, N. *et al.* (2016) 'SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013.', National Cancer Institute. [fecha de acceso 27 de marzo de 2018]. URL disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/

Hsu, W., Zeng, L. and Costantini, F. (1999) 'Identification of a domain of Axin that binds to the serine/threonine protein phosphatase 2A and a self-binding domain.', *The Journal of Biological Chemistry*, 274(6), pp. 3439–3445.

Hughes, L. J. and Michels, V. V. (1992) 'Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis.', *American Journal of Medical Genetics*, 43(6), pp. 1023–1025.

Iaquinto, G. *et al.* (2008) 'Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis.', *Gastrointestinal Endoscopy*, 67(1), pp.61-67.

Ibrahim, A. *et al.* (2014) 'Attenuated familial adenomatous polyposis manifests as autosomal dominant late-onset colorectal cancer', *European Journal Human Genetics*, 22(11), pp. 1330–1333.

Instituto de Salud Carlos III (2015) 'Mortalidad por cáncer en España año 2015.' [fecha de acceso 20 de diciembre de 2017]. URL disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/Mortal2015.pdf>

Ishidate, T. *et al.* (2000) 'The APC-hDLG complex negatively regulates cell cycle progression from the G0/G1 to S phase.', *Oncogene*, 19(3), pp. 365–372.

Jensen, P., Krogsgaard, M. R. and Christiansen, J. (1996) 'Prognostic model for patients treated for colorectal adenomas with regard to development of recurrent adenomas and carcinoma.', *The European Journal of Surgery*, 162(3), p. 229–34; discussion 235.

Jones, S. (2002) 'Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C -> T:A mutations.', *Human Molecular Genetics*, 11(23), pp. 2961–2967.

Juwana, J. P. *et al.* (1999) 'EB/RF gene family encodes tubulin binding proteins.', *International Journal of Cancer*, 81(2), pp. 275–284.

von Karsa, L. *et al.* (2013) 'European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication.', *Endoscopy*, 45(1), pp. 51–59.

Kartheuser, A. H. *et al.* (1996) 'Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis. A ten years experience.', *Surgery*, 119(6), pp. 615–23.

Knudsen, A. *et al.* (2010) 'Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study.', *Colorectal Disease*, 12 (10 Online), pp. e243–e249.

Knudsen, A. L., Bisgaard, M. L. and Bülow, S. (2003) 'Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature.', *Familial Cancer*, 2(1), pp. 43–55.

Kohler, E. M. *et al.* (2008) 'Functional definition of the mutation cluster region of

adenomatous polyposis coli in colorectal tumours.’, *Human Molecular Genetics*, 17(13), pp. 1978–1987.

Kong, A. *et al.* (2002) ‘A high-resolution recombination map of the human genome.’, *Nature Genetics*, 31(3), pp. 241–247.

Korinek, V. *et al.* (1997) ‘Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC^{-/-} colon carcinoma.’, *Science*, 275(5307), pp. 1784–1787.

Labuda, M. *et al.* (1996) ‘Linkage disequilibrium analysis in young populations: pseudo-vitamin D-deficiency rickets and the founder effect in French Canadians.’, *American Journal of Human Genetics*, 59(3), pp. 633–643.

Laken, S. J. *et al.* (1997) ‘Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC.’, *Nature Genetics*, 17(1), pp. 79–83.

Lamlum, H. *et al.* (1999) ‘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.’, *Nature Medicine*, 5(9), pp. 1071–1075.

Lamlum, H. *et al.* (2000) ‘Germline APC variants in patients with multiple colorectal adenomas, with evidence for the particular importance of E1317Q.’, *Human Molecular Genetics*, 9(15), pp. 2215–2221.

Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A. B. and Brenner, H. (2011) ‘Cost-effectiveness of Colorectal Cancer Screening’, *Epidemiologic Reviews*, 33(1), pp. 88–100.

Leppert *et al.* (1990) ‘Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps’, *New England Journal of Medicine*, 322, p. 904-908.

Lisón Hernández, L. (2008) ‘Tragedia de los moriscos del Valle de Ricote’, in *Murcia, crimen y castigo: taller de historia del Archivo General*. Universidad de Alicante, pp. 55–92.

López-Abente, G. *et al.* (2010) ‘Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain.’, *Annals of Oncology*, 21 Suppl 3(suppl_3), pp. iii76-82.

van der Luijt, R. B. *et al.* (1995) ‘APC mutation in the alternatively spliced region of exon 9 associated with late onset familial adenomatous polyposis.’, *Human Genetics*, 96(6), pp. 705–710.

van der Luijt, R. B. *et al.* (1996) ‘Germline mutations in the 3’ part of APC exon 15 do not result in truncated proteins and are associated with attenuated adenomatous polyposis coli.’, *Human Genetics*, 98(6), pp. 727–734.

Lynch, H. and Smyrk, T. (1998) ‘Classification of Familial Adenomatous Polyposis: A Diagnostic Nightmare.’, *American Journal of Human Genetics*, 62(6), pp. 1288–1289.

Lynch, H. T. *et al.* (1992) ‘Hereditary flat adenoma syndrome: a variant of familial adenomatous polyposis?’, *Diseases of the Colon and Rectum*, 35(5), pp. 411–21.

Lynch, H. T. *et al.* (1995) ‘Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP.’, *Cancer*, 76(12), pp.

2427–2433.

Lynch, H. T. *et al.* (2009) 'Review of the Lynch syndrome: History, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications', *Clinical Genetics*, 76(1), pp. 1–18.

Lynch, H. T. and de la Chapelle, A. (2003) 'Hereditary Colorectal Cancer', *New England Journal of Medicine*, 348(10), pp. 919–932.

Mandel, J. S. *et al.* (1993) 'Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood.', *New England Journal of Medicine*, 328(19), pp. 1365–1371.

Maquat, L. E. (2004) 'Nonsense-mediated mRNA decay: splicing, translation and mRNP dynamics.', *Nature reviews. Molecular Cell Biology*, 5(2), pp. 89–99.

Martinez, M. E. *et al.* (2009) 'A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy.', *Gastroenterology*, 136(3), pp. 832–841.

Matsumoto, T. *et al.* (2008) 'Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy.', *Gastrointestinal endoscopy*, 68(5), pp. 911–9.

Michils, G. *et al.* (2002) 'Pathogenic mutations and rare variants of the APC gene identified in 75 Belgian patients with familial adenomatous polyposis by fluorescent enzymatic mutation detection (EMD).', *European Journal of Human Genetics*, 10(9), pp. 505–510.

Miller, J. R. *et al.* (1999) 'Mechanism and function of signal transduction by the Wnt/beta-catenin and Wnt/Ca²⁺ pathways.', *Oncogene*, 18(55), pp. 7860–7872.

Miyoshi, Y. *et al.* (1992) 'Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene.', *Human Molecular Genetics*, 1(4), pp. 229–233.

Moisio, A.-L., Jarvinen, H. and Peltomaki, P. (2002) 'Genetic and clinical characterisation of familial adenomatous polyposis: a population based study.', *Gut*, 50(6), pp. 845–850.

Molenaar, M. *et al.* (1996) 'XTcf-3 transcription factor mediates beta-catenin-induced axis formation in *Xenopus* embryos.', *Cell*, 86(3), pp. 391–399.

Morin, P. J. *et al.* (1997) 'Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC.', *Science*, 275(5307), pp. 1787–1790.

Morrison, E. E. *et al.* (1998) 'EB1, a protein which interacts with the APC tumour suppressor, is associated with the microtubule cytoskeleton throughout the cell cycle.', *Oncogene*, 17(26), pp. 3471–3477.

Munemitsu, S. *et al.* (1994) 'The APC gene product associates with microtubules in vivo and promotes their assembly in vitro.', *Cancer Research*, 54(14), pp. 3676–3681.

Munemitsu, S. *et al.* (1995) 'Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(7), pp. 3046–3050.

Nagase, H. *et al.* (1992) 'Correlation between the Location of Germ-Line Mutations in the APC Gene and the Number of Colorectal Polyps in Familial Adenomatous Polyposis Patients.', *Cancer Research*, 52(14), pp. 4055–4057.

National Comprehensive Cancer Network, NCCN (2017) 'Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (Version 3.2017).', [fecha de acceso 25 de marzo de 2018].

URL disponible en:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.

Neklasen, D. W. *et al.* (2008) 'American founder mutation for attenuated familial adenomatous polyposis.', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6(1), pp. 46–52.

Niell, B. L. *et al.* (2003) 'Genetic anthropology of the colorectal cancer-susceptibility allele APC I1307K: evidence of genetic drift within the Ashkenazim.', *American Journal of Human Genetics*, 73(6), pp. 1250–1260.

Nielsen, M. *et al.* (2007) 'Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis.', *Clinical Genetics*, 71(5), pp. 427–33.

Nieuwenhuis, M. H. *et al.* (2007) 'Genotype-Phenotype Correlations as a Guide in the Management of Familial Adenomatous Polyposis.', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(3), pp. 374–378.

Nieuwenhuis, M. H. and Vasen, H. F. A. (2007) 'Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature.', *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 61(2), pp. 153–61.

Noshirwani, K. C. *et al.* (2000) 'Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy.', *Gastrointestinal Endoscopy*, 51(4), pp. 433–437.

Nugent, K. P. *et al.* (1994) 'Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis.', *Gut*, 35(11), pp. 1622–3.

Nusko, G. *et al.* (2002) 'Risk related surveillance following colorectal polypectomy.', *Gut*, 51(3), pp. 424–428.

Olschwang, S. *et al.* (1993) 'Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients.', *Cell*, 75(5), pp. 959–68.

Ostrer, H. (2001) 'A genetic profile of contemporary Jewish populations.', *Nature Reviews. Genetics*, 2(11), pp. 891–898.

Palles, C. *et al.* (2013) 'Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas.', *Nature Genetics*, 45(2), pp. 136–144.

Parc, Y. R. *et al.* (2001) 'Familial adenomatous polyposis: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy.', *Annals of Surgery*, 233(3), pp. 360–4.

Petersen, G. M., Slack, J. and Nakamura, Y. (1991) 'Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage.',

Gastroenterology, 100(6), pp. 1658–64.

Polakis, P. (1997) ‘The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor.’, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1332(3), pp. F127–47.

Rannala, B. and Reeve, J. P. (2001) ‘High-resolution multipoint linkage-disequilibrium mapping in the context of a human genome sequence.’, *American Journal of Human Genetics*, 69(1), pp. 159–178.

Rannala, B. and Slatkin, M. (1998) ‘Likelihood analysis of disequilibrium mapping, and related problems.’, *American Journal of Human Genetics*, 62(2), pp. 459–473.

Remzi, F. H. *et al.* (2001) ‘Mucosectomy vs. stapled ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis: functional outcome and neoplasia control.’, *Diseases of the Colon and Rectum*, 44(11), pp. 1590–6.

Risch, N. *et al.* (1995) ‘Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population.’, *Nature Genetics*, 9(2), pp. 152–159.

Rivera, B. *et al.* (2011) ‘Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study.’, *Annals of Oncology*, 22(4), pp. 903–909.

Roncucci, L., Pedroni, M. and Mariani, F. (2017) ‘Attenuated adenomatous polyposis of the large bowel: Present and future.’, *World Journal of Gastroenterology*, 23(23), pp. 4135–4139.

Rowan, A. J. *et al.* (2000) ‘APC mutations in sporadic colorectal tumors: A mutational “hotspot” and interdependence of the “two hits”.’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(7), pp. 3352–3357.

Rozek, L. S., Rennert, G. and Gruber, S. B. (2006) ‘APC E1317Q is not associated with Colorectal Cancer in a population-based case-control study in Northern Israel.’, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15(11), pp. 2325–2327.

Rozen, P. *et al.* (1999) ‘Notable intrafamilial phenotypic variability in a kindred with familial adenomatous polyposis and an APC mutation in exon 9.’, *Gut*, 45(6), pp. 829–33.

Rubinfeld, B. *et al.* (1996) ‘Binding of GSK3beta to the APC-beta-catenin complex and regulation of complex assembly.’, *Science*, 272(5264), pp. 1023–1026.

Rubinfeld, B. *et al.* (1997) ‘Loss of beta-catenin regulation by the APC tumor suppressor protein correlates with loss of structure due to common somatic mutations of the gene.’, *Cancer Research*, 57(20), pp. 4624–4630.

Ruys, A. T. *et al.* (2010) ‘Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis.’, *Clinical Gastroenterology & Hepatology*, 8(8), pp. 731–733.

Sampson, J. R. *et al.* (2003) ‘Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH.’, *The Lancet*, 362(9377), pp. 39–41.

Scott, R. J. *et al.* (2001) ‘Familial adenomatous polyposis: more evidence for disease

diversity and genetic heterogeneity.’, *Gut*, 48(4), pp. 508–14.

Seeling, J. M. *et al.* (1999) ‘Regulation of beta-catenin signaling by the B56 subunit of protein phosphatase 2A.’, *Science*, 283(5410), pp. 2089–2091.

Serre, J. L. *et al.* (1990) ‘Studies of RFLP closely linked to the cystic fibrosis locus throughout Europe lead to new considerations in populations genetics.’, *Human Genetics*, 84(5), pp. 449–454.

Sieber, O. M. *et al.* (2002) ‘Whole-gene APC deletions cause classical familial adenomatous polyposis, but not attenuated polyposis or “multiple” colorectal adenomas.’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(5), pp. 2954–2958.

Sieber, O. *et al.* (2003) ‘Colorectal tumourigenesis in carriers of the APC I1307K variant: lone gunman or conspiracy?’, *The Journal of Pathology*, 199(2), pp. 137–139.

Sieber, O. M. *et al.* (2003) ‘Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH.’, *New England Journal of Medicine*, 348, pp. 791–799.

Sinha, A. *et al.* (2011) ‘Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis.’, *Colorectal Disease*, 13(11), pp. 1222–9.

Smith, K. J. *et al.* (1994) ‘Wild-type but not mutant APC associates with the microtubule cytoskeleton.’, *Cancer Research*, 54(14), pp. 3672–3675.

Smith, T. G. *et al.* (2000) ‘Adrenal masses are associated with familial adenomatous polyposis.’, *Diseases of the Colon and Rectum*, 43(12), pp. 1739–42.

Soravia, C. *et al.* (1998) ‘Genotype-Phenotype Correlations in Attenuated Adenomatous Polyposis Coli.’, *American Journal of Human Genetics*, 62(6), pp. 1290–1301.

Soravia, C. *et al.* (1999) ‘Comparison of ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis.’, *Diseases of the Colon and Rectum*, 42(8), pp. 1028–33; discussion 1033–4.

Spigelman, A. D. *et al.* (1989) ‘Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis.’, *The Lancet*, 2(8666), pp. 783–5.

Spirio, L. *et al.* (1992) ‘Linkage of a variant or attenuated form of adenomatous polyposis coli to the adenomatous polyposis coli (APC) locus.’, *American Journal of Human Genetics*, 51(1), pp. 92–100.

Spirio, L. *et al.* (1993) ‘Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis.’, *Cell*, 75(5), pp. 951–7.

Spirio, L. *et al.* (1999) ‘The identical 5’ splice-site acceptor mutation in five attenuated APC families from Newfoundland demonstrates a founder effect.’, *Human Genetics*, 105(5), pp. 388–98.

Steinbach, G. *et al.* (2000) ‘The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis.’, *New England Journal of Medicine*, 342(26), pp. 1946–52.

- Su, L-K. *et al.* (1993) 'Association between wild type and mutant APC gene products.', *Cancer Research*, 53(12), pp. 2728–2731.
- Syngal, S. *et al.* (2015) 'ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes', *American Journal of Gastroenterology*, 110(2), pp. 223–262.
- Thompson-Fawcett, M. W. *et al.* (2001) 'Adenomatous polyps develop commonly in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis.', *Diseases of the Colon and Rectum*, 44(3), pp. 347–53.
- Truta, B. *et al.* (2003) 'Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma.', *Familial Cancer*, 2(2), pp. 95–99.
- Vasen, H. F. *et al.* (1996) 'Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis.', *The Lancet*, 348(9025), pp. 433–5.
- Vasen, H. F. A. *et al.* (2008) 'Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP).', *Gut*, 57(5), pp. 704–713.
- Verdecchia, A. *et al.* (2007) 'Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data.', *The Lancet. Oncology*, 8(9), pp. 784–96.
- Viñes, J. J. *et al.* (2003) 'Epidemiología poblacional de cáncer colorrectal: Revisión de la causalidad.', *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 26(1), pp. 79–97.
- Wallis, Y. L. *et al.* (1994) 'Genotype-phenotype correlation between position of constitutional APC gene mutation and CHRPE expression in FAP.', *Human Genetics*, 94(5), pp. 543-548.
- Wallis, Y. L. *et al.* (1999) 'Molecular analysis of the APC gene in 205 families: extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition.', *Journal of Medical Genetics*. 36(1), pp. 14–20.
- Walon, C. *et al.* (1997) 'Novel germline mutations in the APC gene and their phenotypic spectrum in familial adenomatous polyposis kindreds.', *Human Genetics*, 100(5–6), pp. 601–605.
- Wasmuth, H. H. *et al.* (2013) 'Adenoma formation and malignancy after restorative proctocolectomy with or without mucosectomy in patients with familial adenomatous polyposis.', *Diseases of the Colon and Rectum*, 56(3), pp. 288–94.
- Weren, R. D. A. *et al.* (2015) 'A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer.', *Nature Genetics*, 47(6), pp.1-6
- West, N. J. *et al.* (2010) 'Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis.', *Gut*, 59(7), pp. 918–925.
- Winawer, S. *et al.* (2003) 'Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale - Update based on new evidence.', *Gastroenterology*, 124(2), pp. 544–560.

Winawer, S. J. *et al.* (2006) 'Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society.', *Gastroenterology*, 130(6), pp. 1872–1885.

Wu, J. S., McGannon, E. A. and Church, J. M. (1998) 'Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy.', *Diseases of the Colon and Rectum*, 41(5), pp. 552-6; discussion 556-7.

Yoshida, N. *et al.* (2016) 'High incidence of metachronous advanced adenoma and cancer after endoscopic resection of colon polyps ≥ 20 mm in size.', *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 28(2), pp. 194–202.

Young, J. *et al.* (1998) 'A family with attenuated familial adenomatous polyposis due to a mutation in the alternatively spliced region of APC exon 9.', *Human Mutation*, 11(6), pp. 450–5.

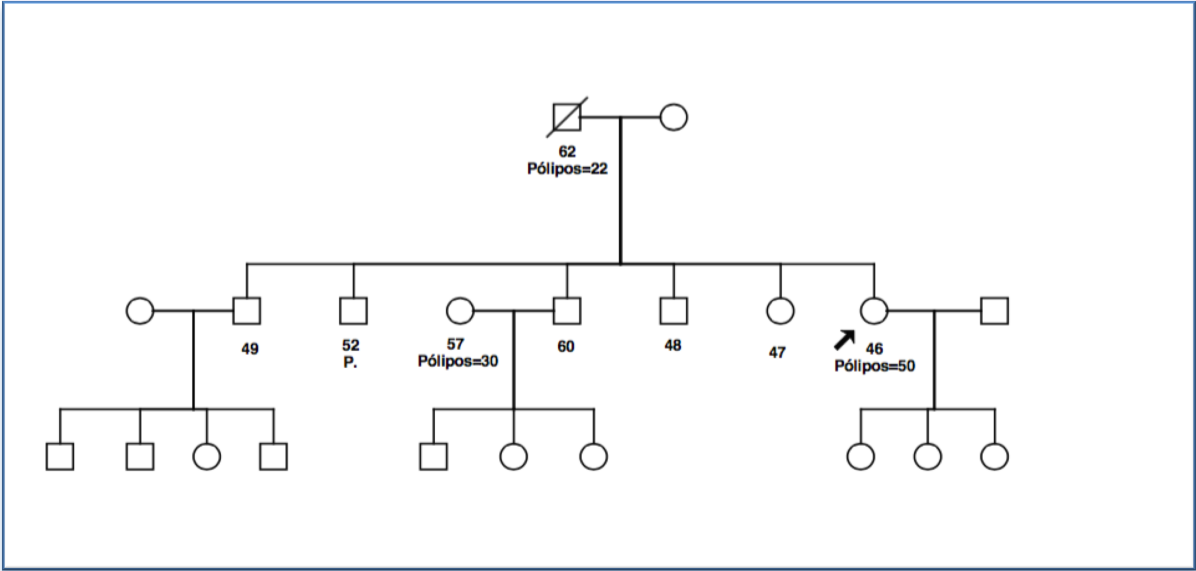
Zauber, P. *et al.* (2014) 'Colorectal tumors from APC*I1307K carriers principally harbor somatic APC mutations outside the A8 tract.', *PloS One*, 9(1), p. e84498.

Zwick, A. *et al.* (1997) 'Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli.', *Gastroenterology*, 113(2), pp. 659–663.

ANEXOS

ANEXO I. PRESENTACIÓN DEL PEDIGRÍ DE LAS 28 FAMILIAS

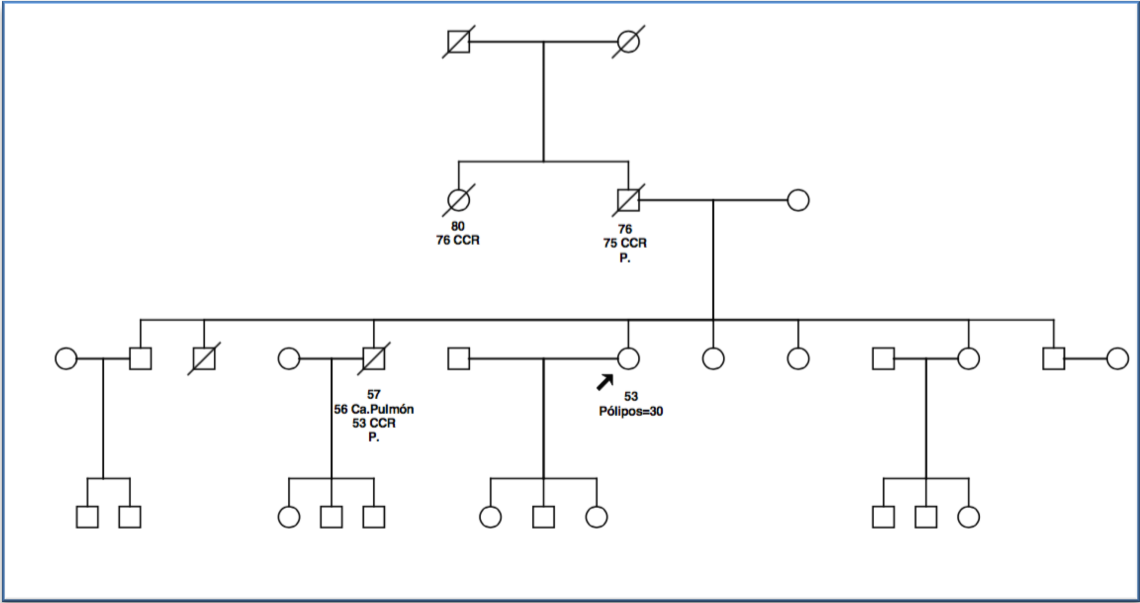
FAMILIA 1



P.= pólipos en nº desconocido

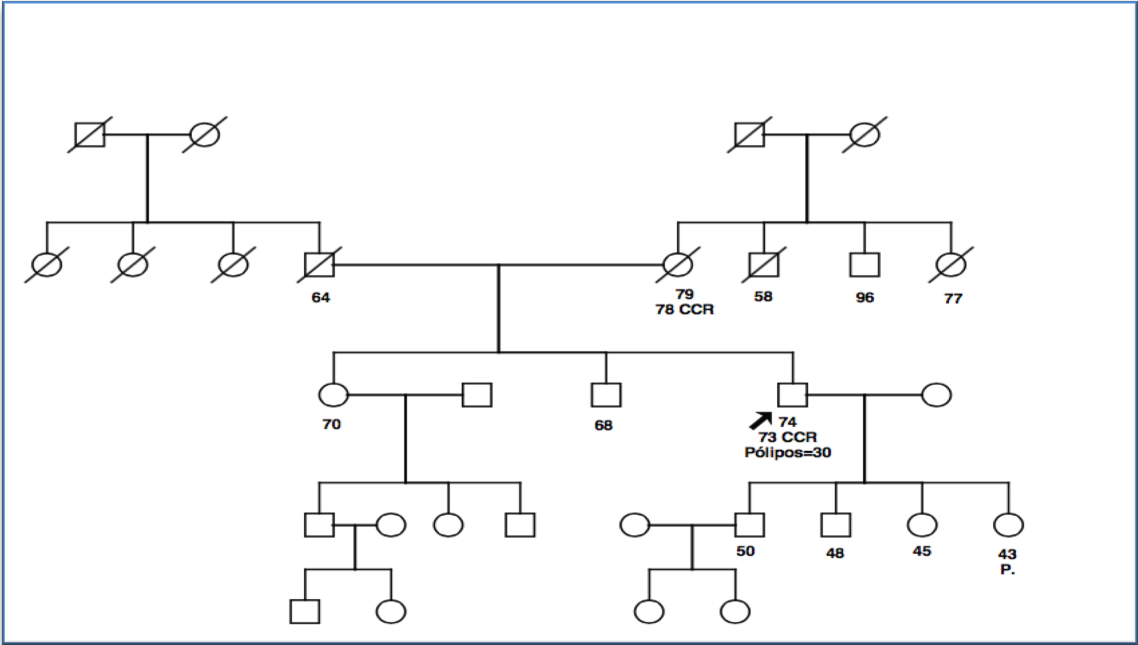
Familia	1	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	No	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	46	Colectomía	Si
Nº Pólipos	50	Población origen	Archena

FAMILIA 2



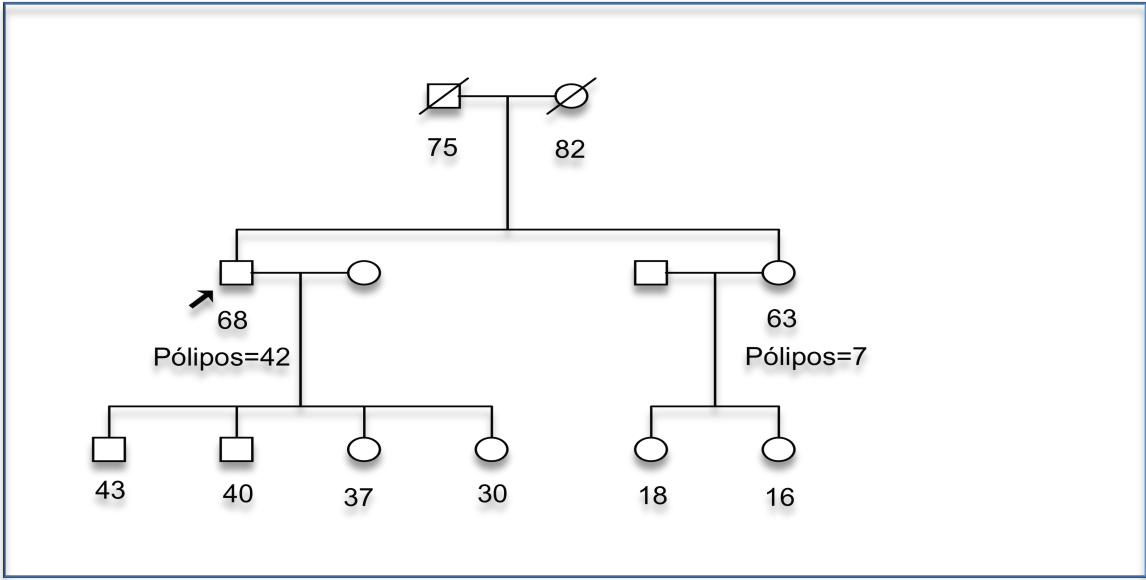
Familia	2	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	No	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	53	Colectomía	Si
Nº Pólipos	30	Población origen	Archena

FAMILIA 3



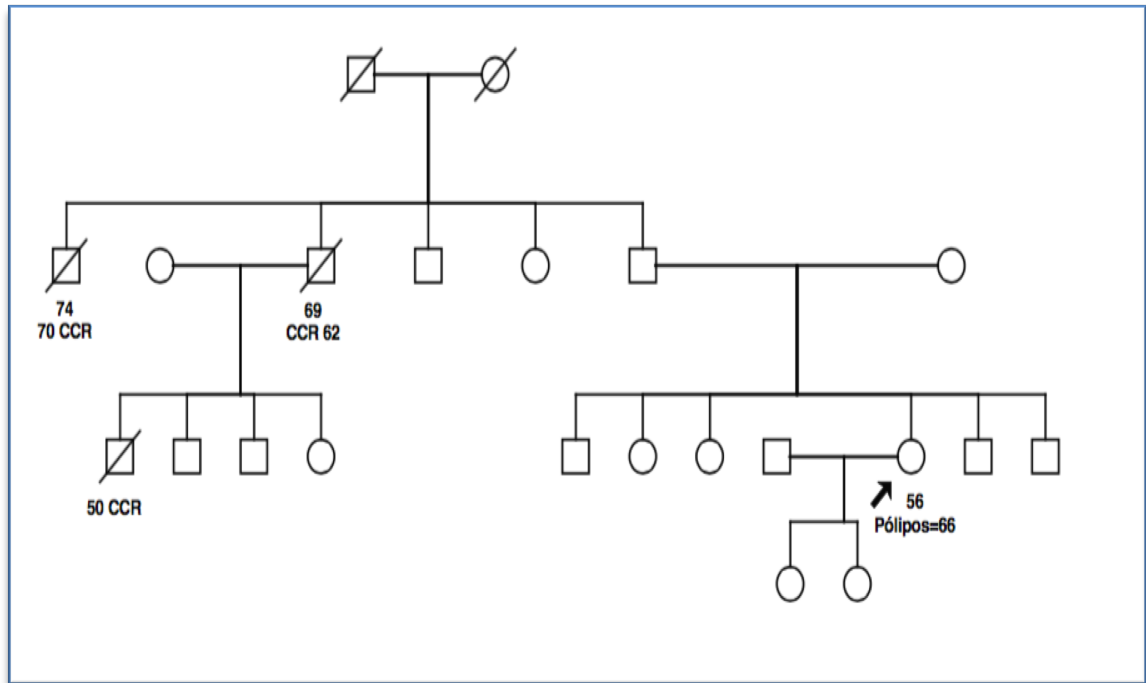
Familia	3	Cáncer CCR, edad	Si, 73
Cribado	No	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	74	Colectomía	Si
Nº Pólipos	30	Población origen	Archena

FAMILIA 4



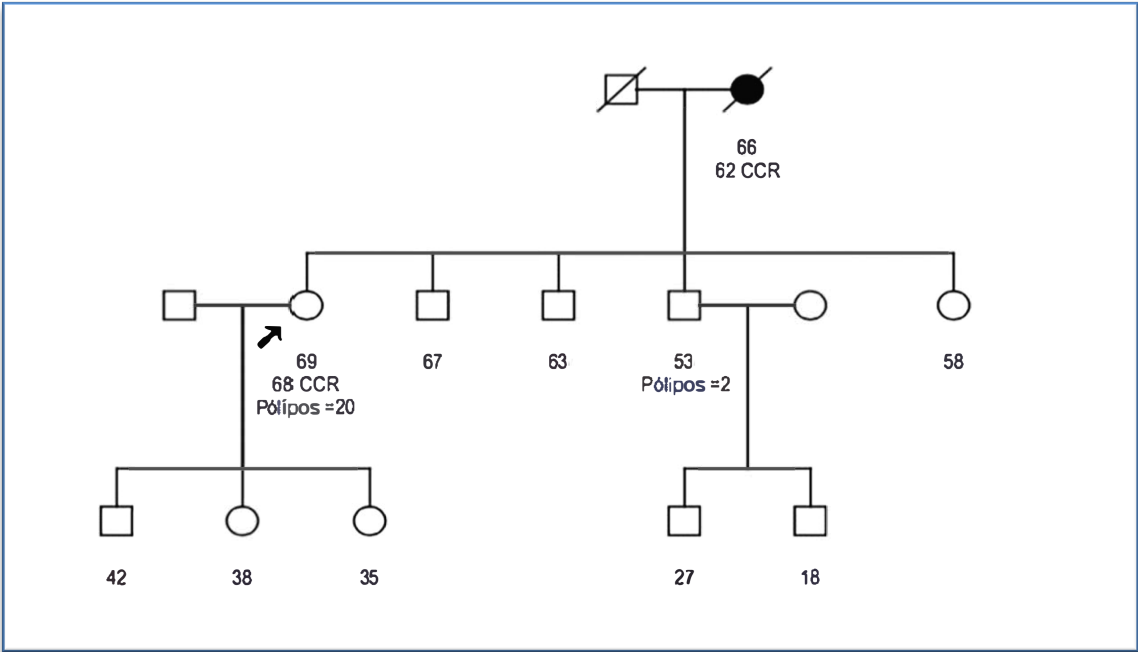
Familia	4	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	68	Colectomía	No
Nº Pólipos	42	Población origen	Archena

FAMILIA 5



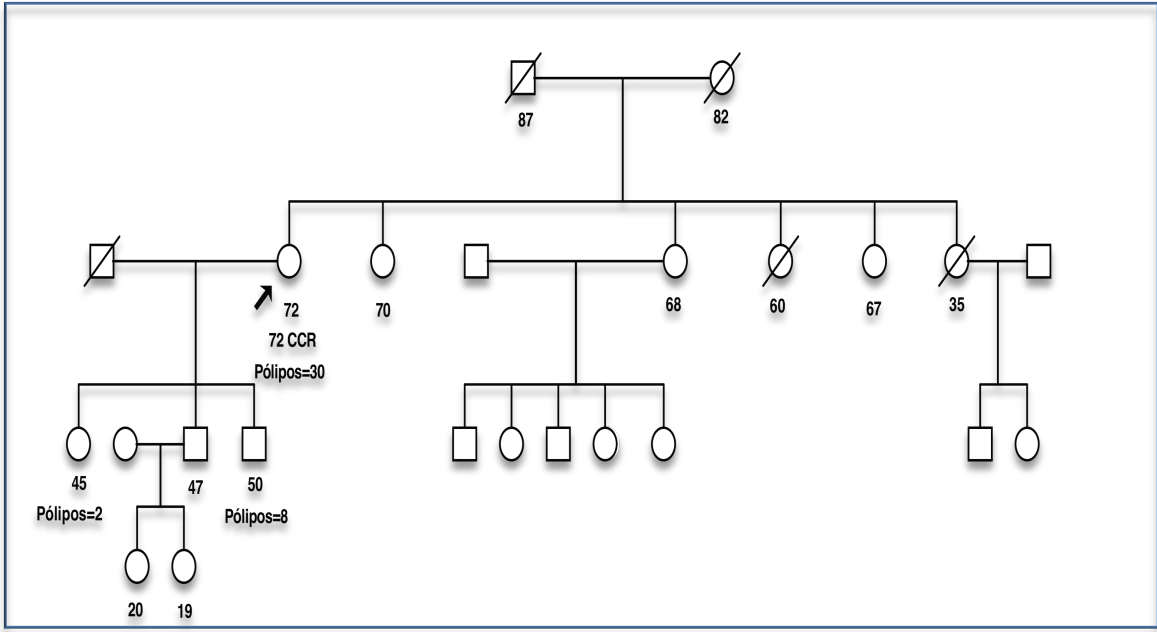
Familia	5	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	No (2° G.)
Edad (años)	56	Colectomía	No
Nº Pólipos	66	Población origen	Blanca

FAMILIA 6



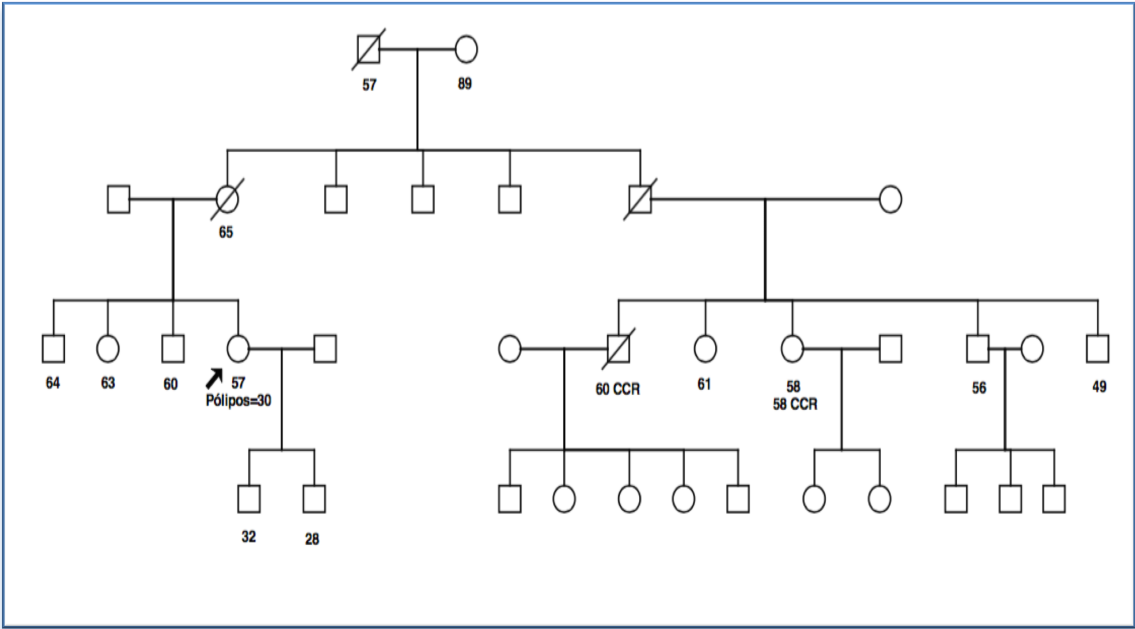
Familia	6	Cáncer CCR, edad	Si, 68
Cribado	No	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	69	Colectomía	Si
Nº Pólipos	20	Población origen	Santomera

FAMILIA 7



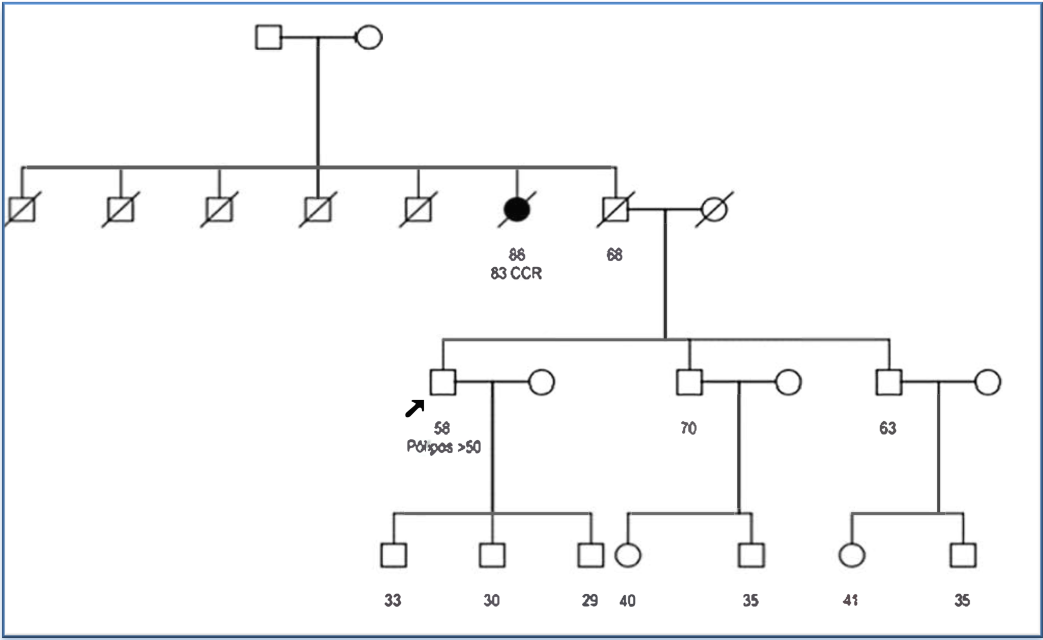
Familia	7	Cáncer CCR, edad	Si, 72
Cribado	No	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	72	Colectomía	Si
Nº Pólipos	30	Población origen	Alguazas

FAMILIA 8



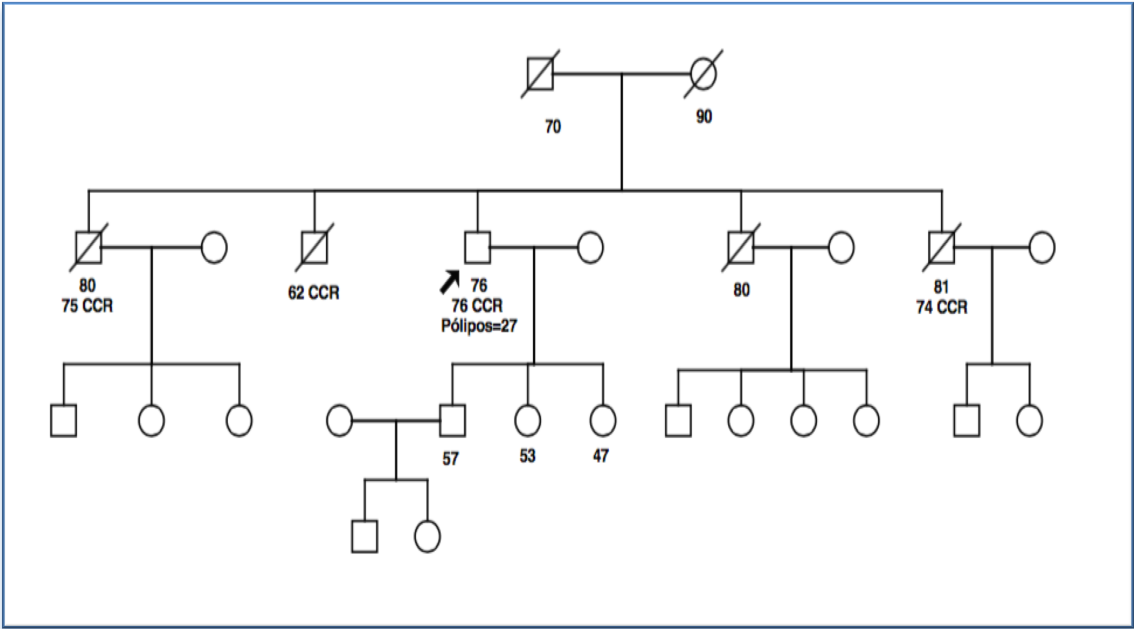
Familia	8	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	57	Colectomía	No
Nº Pólipos	30	Población origen	Las Torres de Cotillas

FAMILIA 9



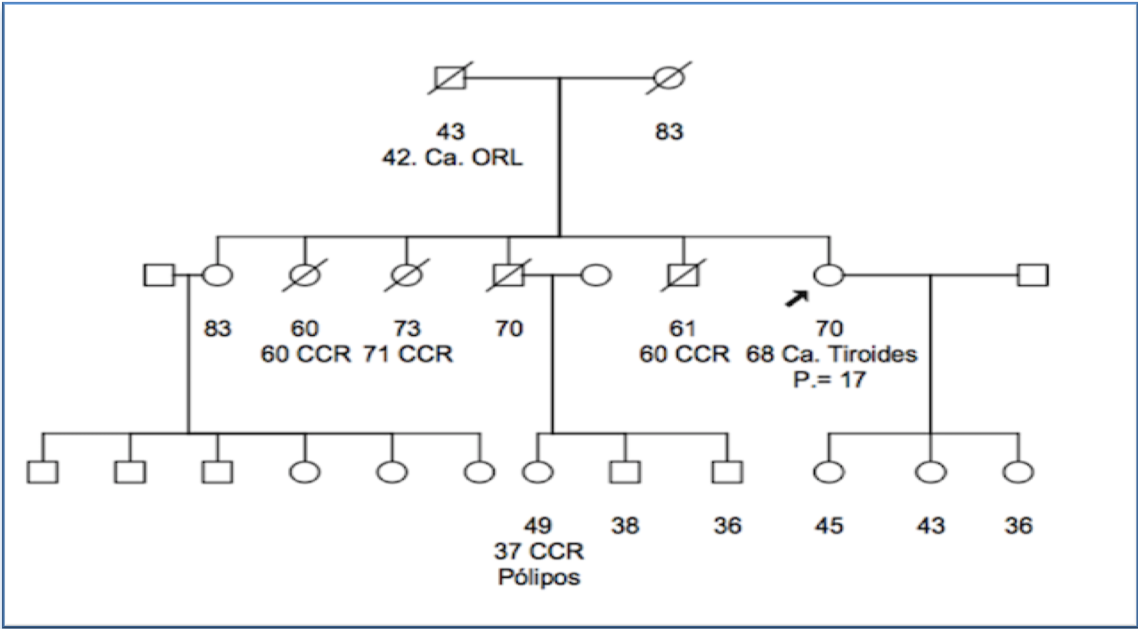
Familia	9	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	58	Colectomía	No
Nº Pólipos	>50	Población origen	Las Torres de Cotillas

FAMILIA 10



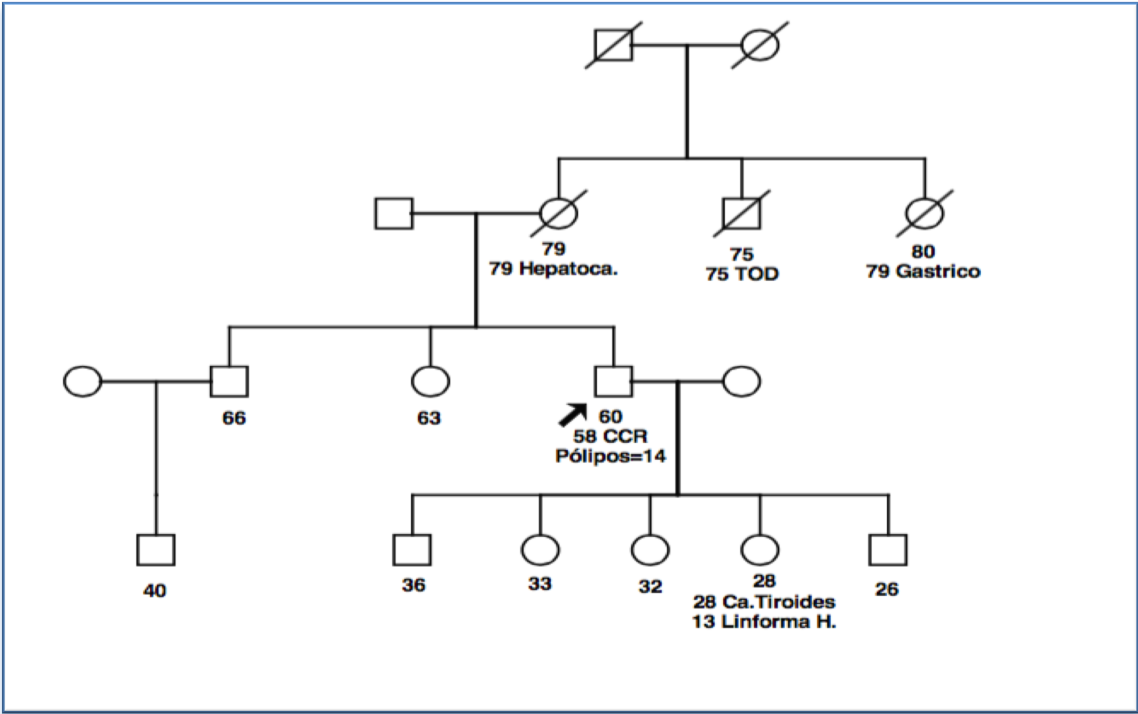
Familia	10	Cáncer CCR, edad	Si, 76
Cribado	No	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	76	Colectomía	Si
Nº Pólipos	27	Población origen	Alguazas

FAMILIA 11



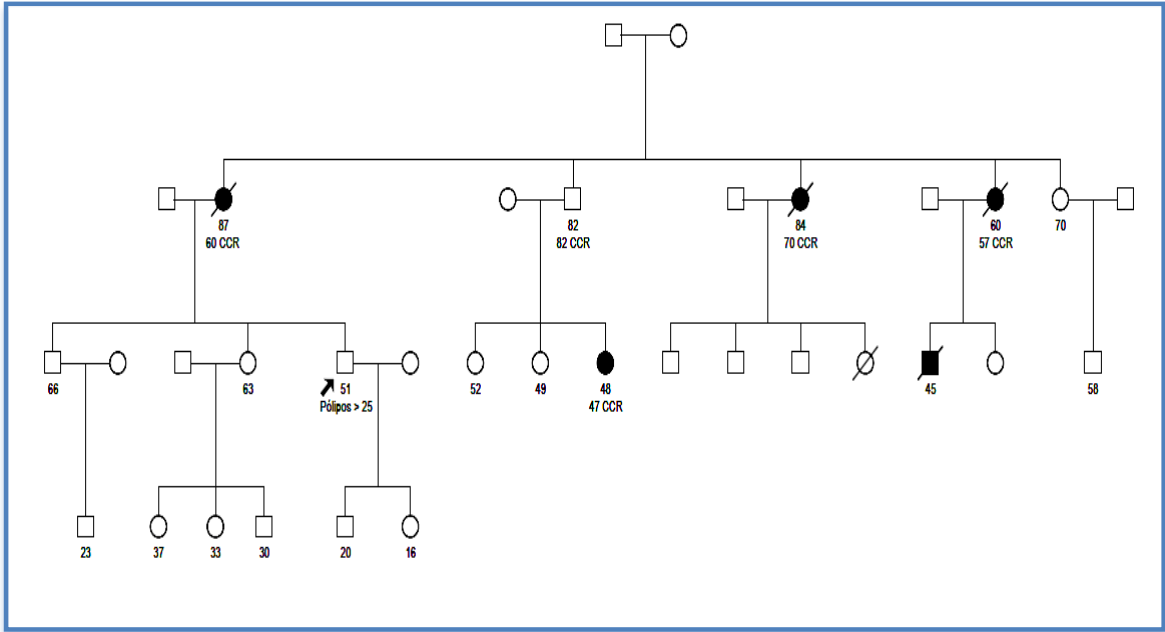
Familia	11	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	70	Colectomía	No
Nº Pólipos	17	Población origen	Albudeite

FAMILIA 12



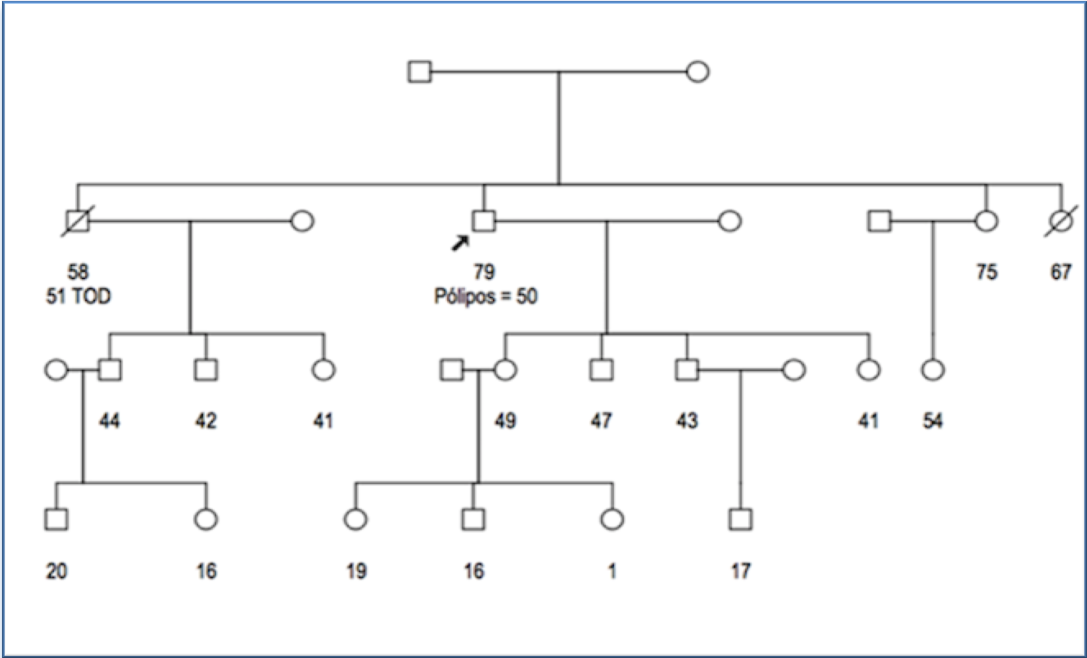
Familia	12	Cáncer CCR, edad	Si, 58
Cribado	No	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	60	Colectomía	Si
Nº Pólipos	14	Población origen	Archena

FAMILIA 13



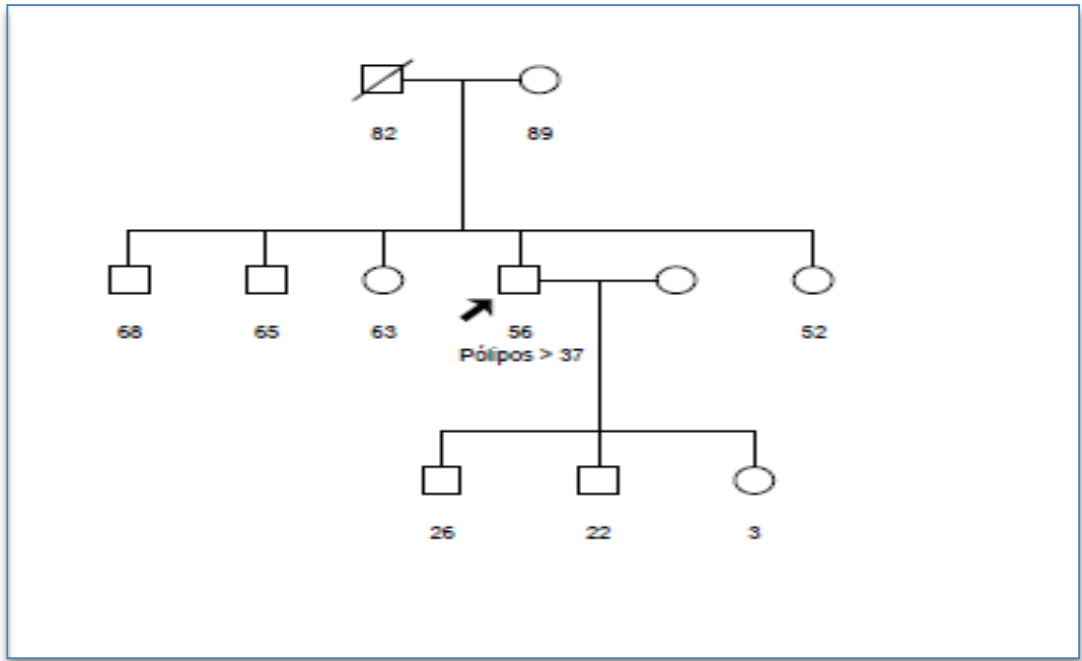
Familia	13	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	51	Colectomía	No
Nº Pólipos	>25	Población origen	Ulea

FAMILIA 14



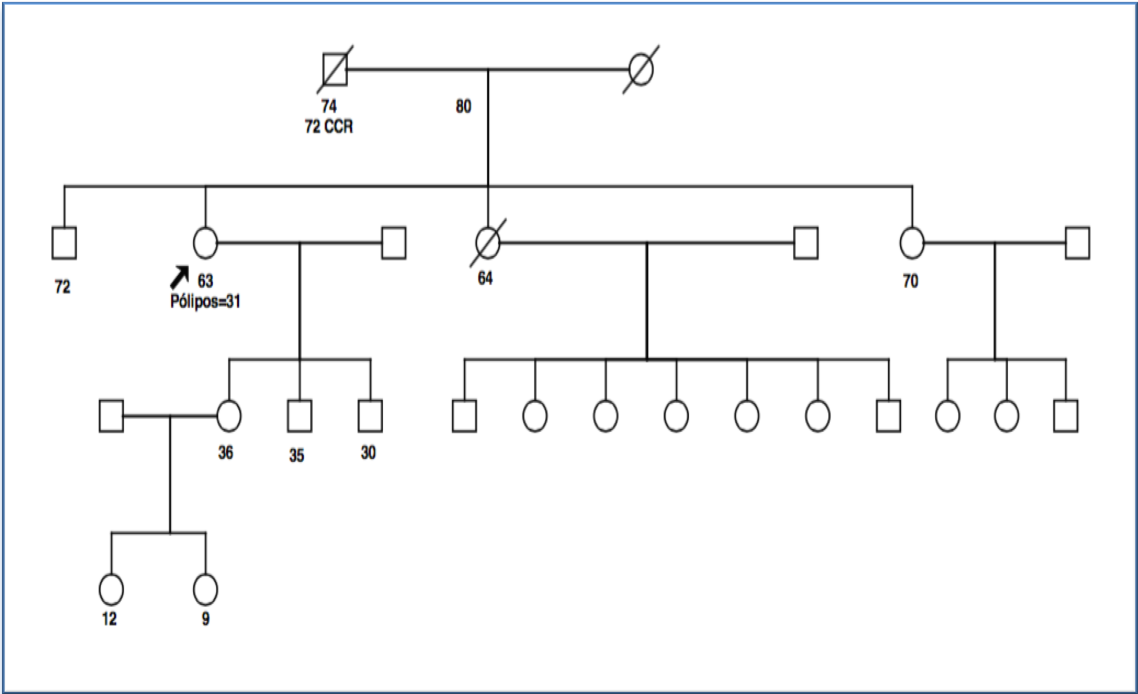
Familia	14	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	79	Colectomía	No
Nº Pólipos	50	Población origen	Abarán

FAMILIA 15



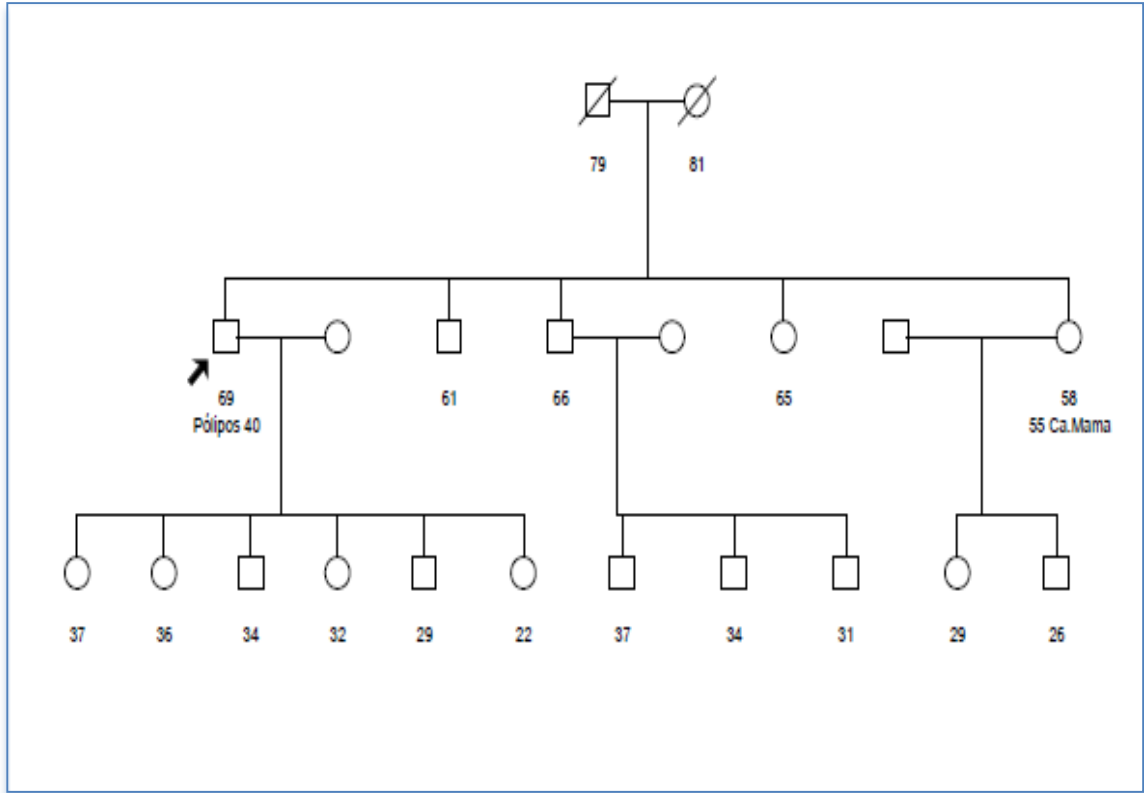
Familia	15	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	56	Colectomía	No
Nº Pólipos	37	Población origen	Archena

FAMILIA 16



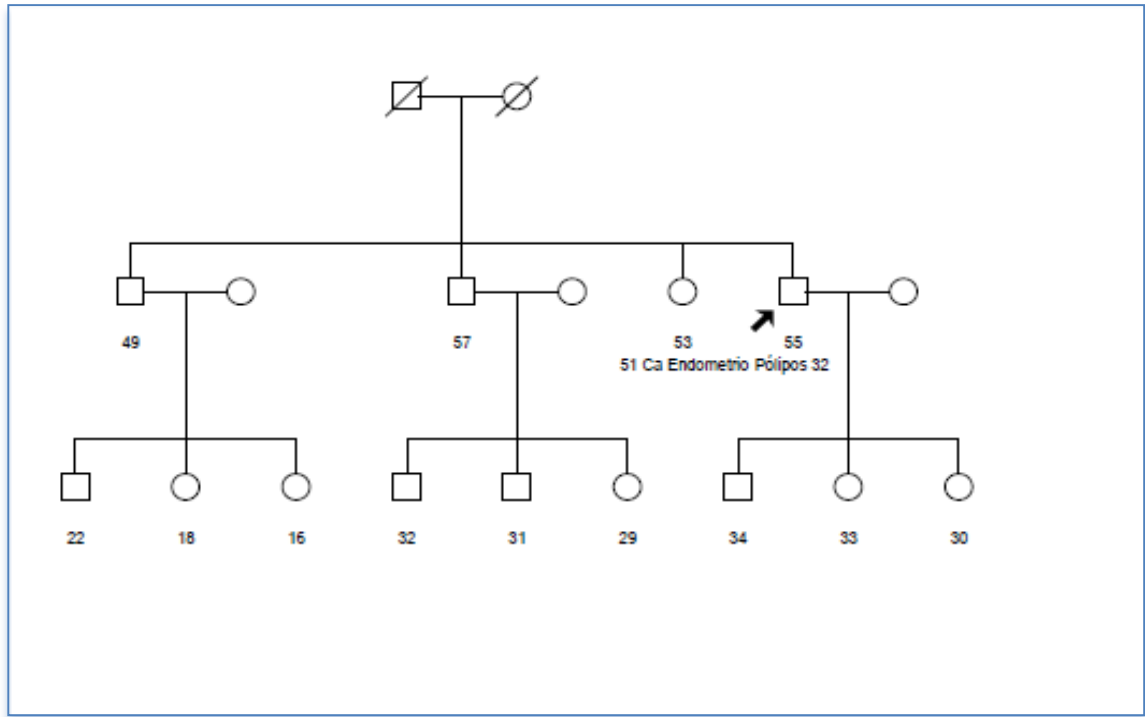
Familia	16	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	63	Colectomía	No
Nº Pólipos	31	Población origen	Las Torres de Cotillas

FAMILIA 17



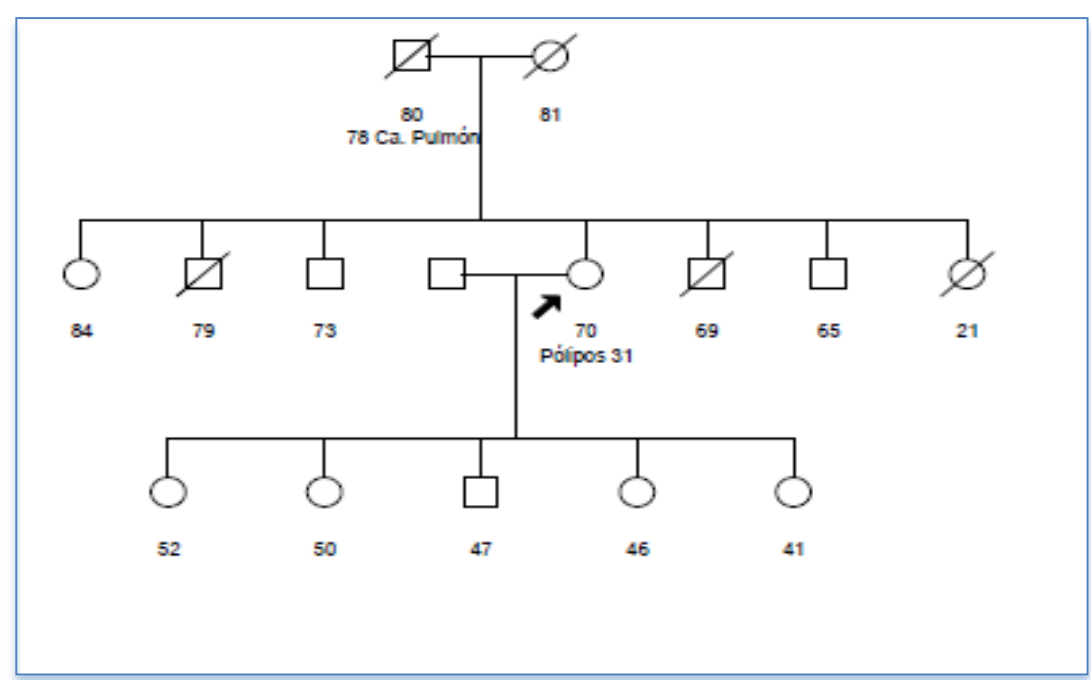
Familia	17	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	69	Colectomía	Si
Nº Pólipos	40	Población origen	Alguazas

FAMILIA 18



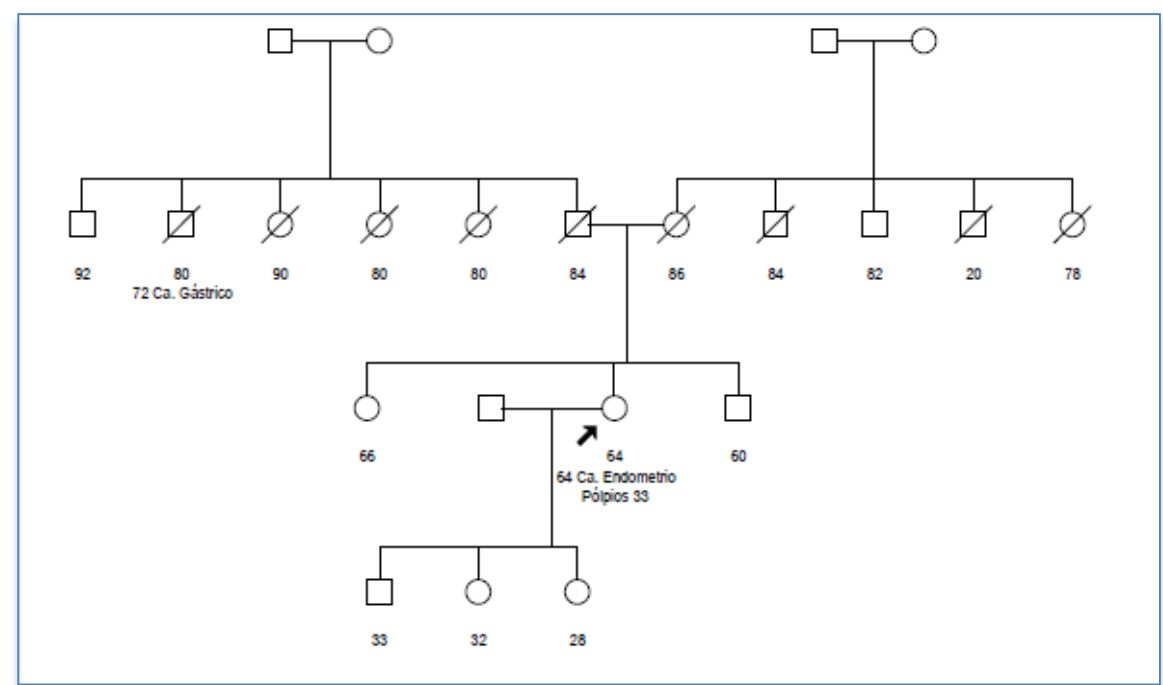
Familia	18	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	55	Colectomía	No
Nº Pólipos	32	Población origen	Archena

FAMILIA 19



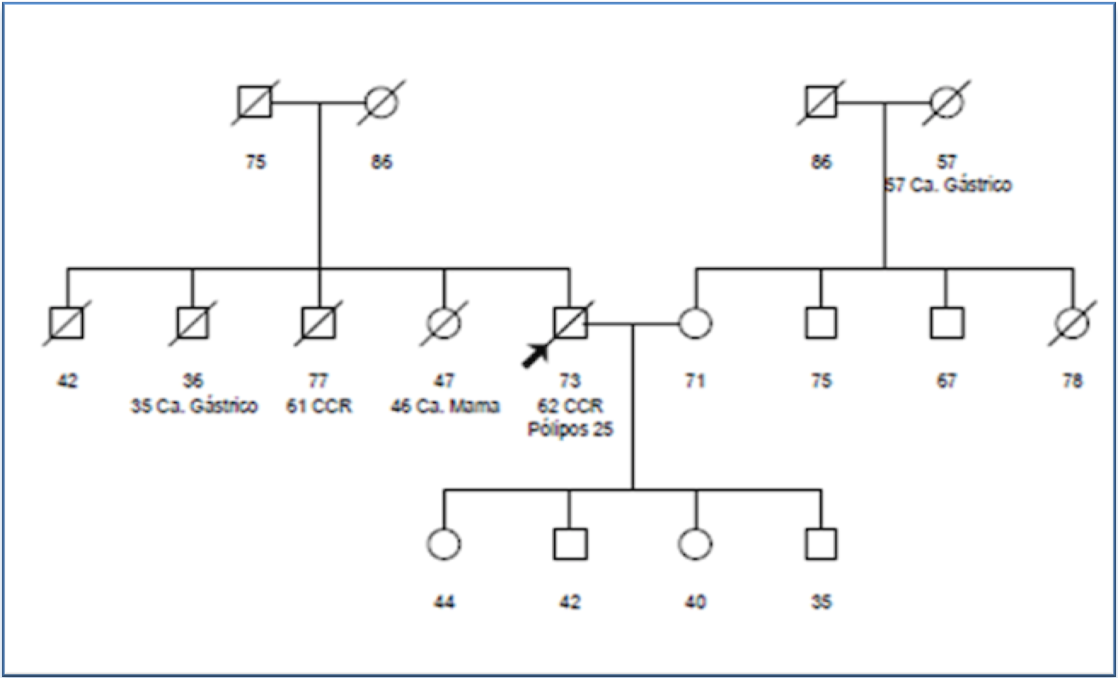
Familia	19	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	No	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	70	Colectomía	No
Nº Pólipos	31	Población origen	Campos del Rio

FAMILIA 20



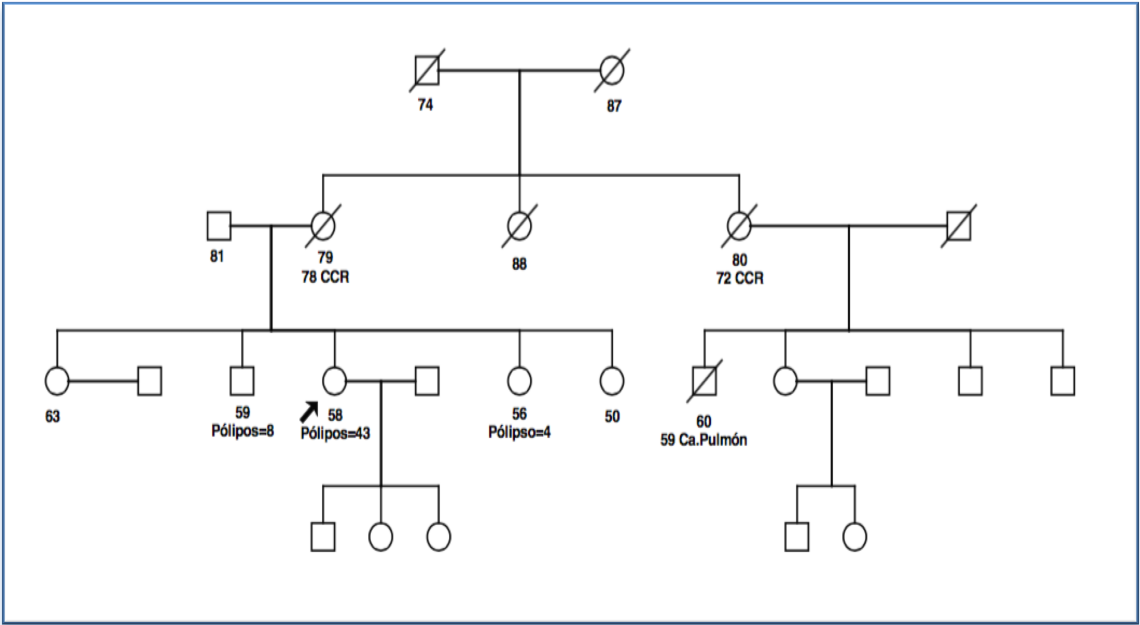
Familia	20	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	63	Colectomía	No
Nº Pólipos	33	Población origen	Campos del Rio

FAMILIA 21



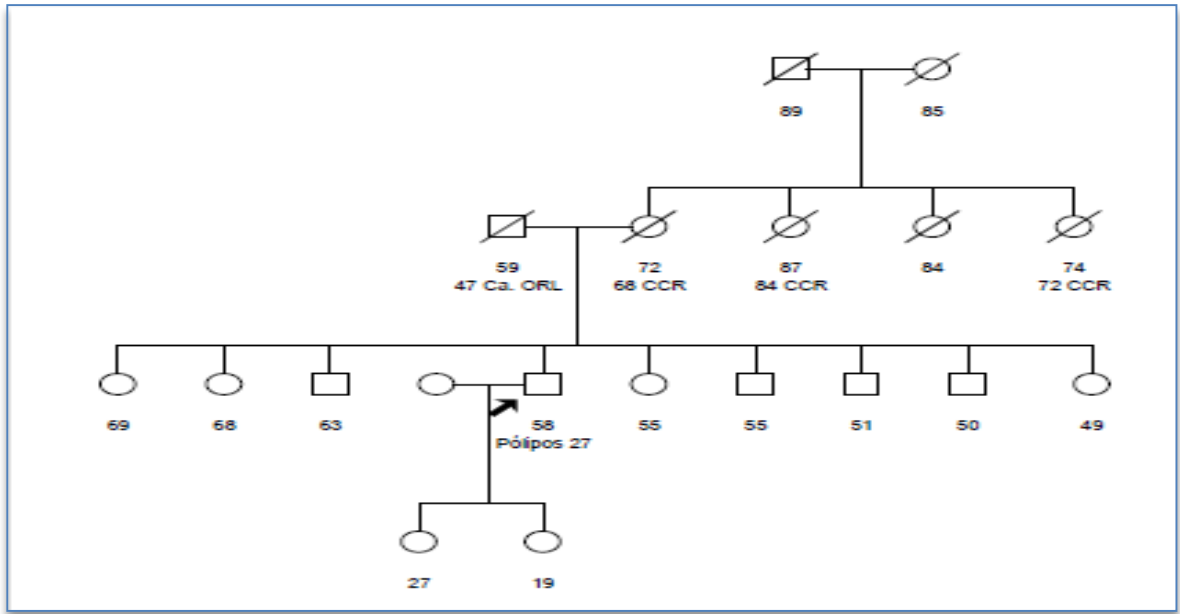
Familia	21	Cáncer CCR, edad	Si, 62
Cribado	No	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	62	Colectomía	Si
Nº Pólipos	25	Población origen	Ricote

FAMILIA 22



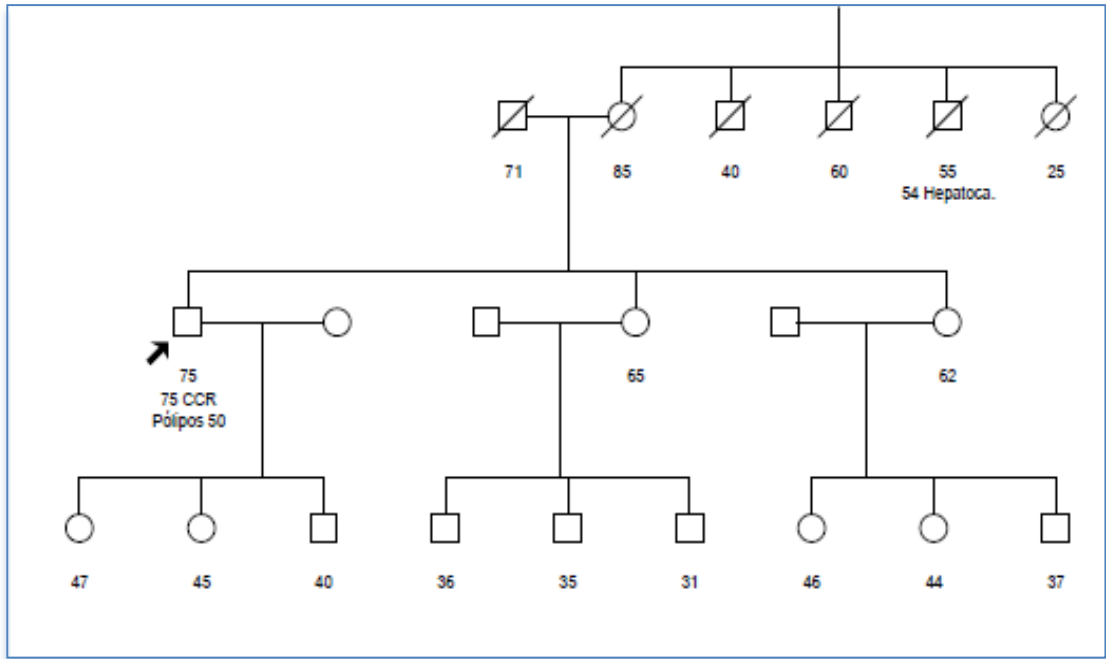
Familia	22	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	58	Colectomía	No
Nº Pólipos	43	Población origen	Archena

FAMILIA 23



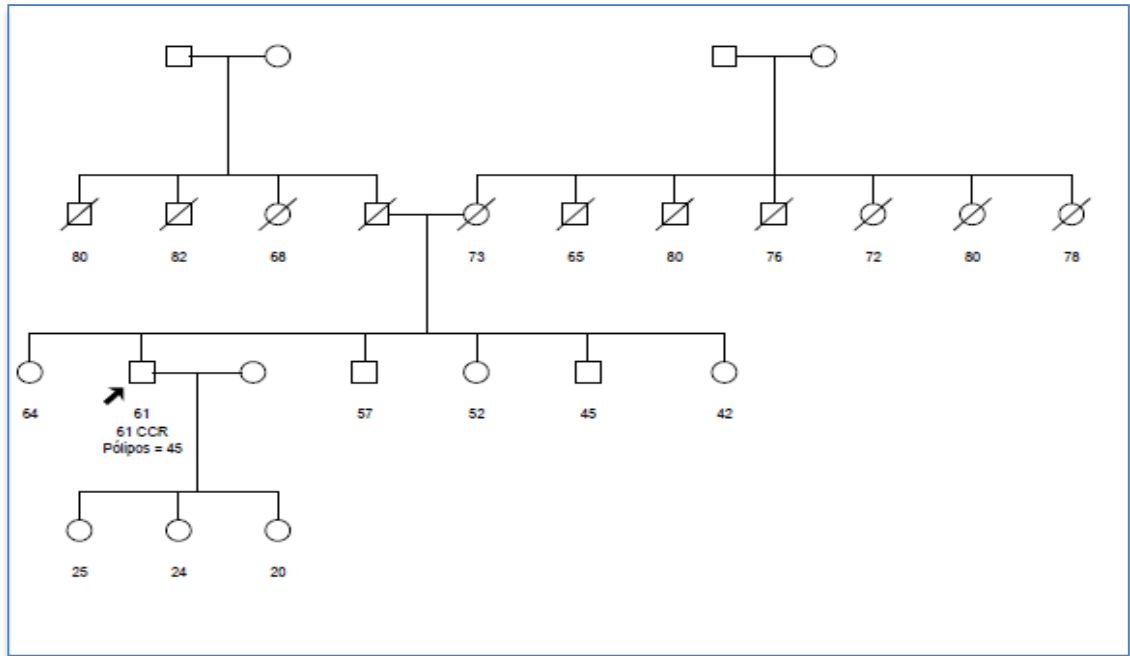
Familia	23	Cáncer CCR, edad	No
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	58	Colectomía	No
Nº Pólipos	27	Población origen	Molina de Segura

FAMILIA 24



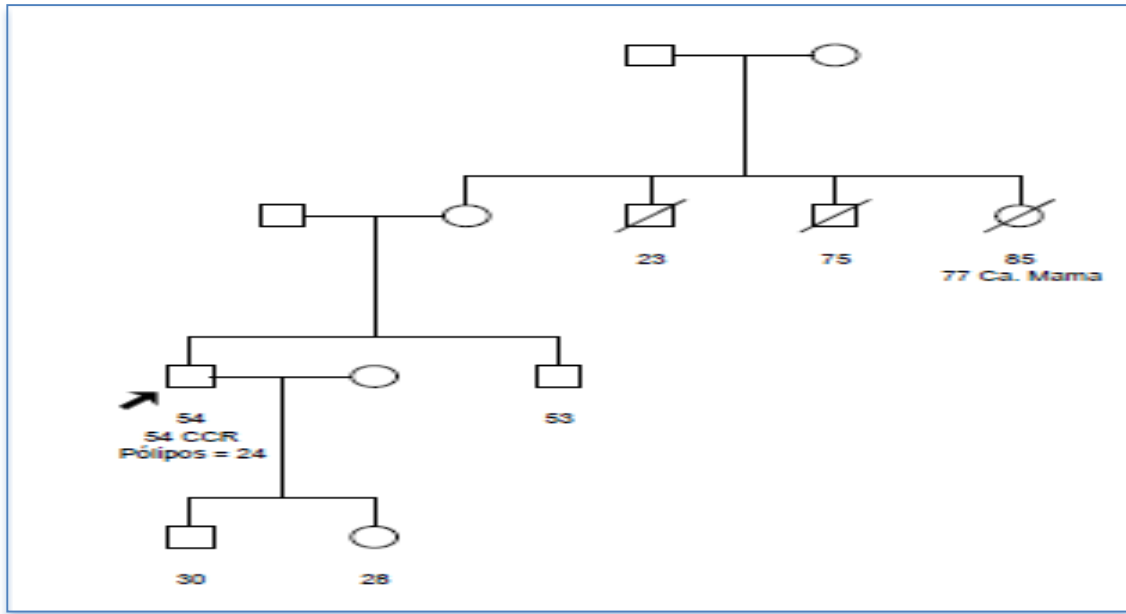
Familia	24	Cáncer CCR, edad	Si, 75
Cribado	No	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	75	Colectomía	Si
Nº Pólipos	50	Población origen	Albatalía

FAMILIA 25



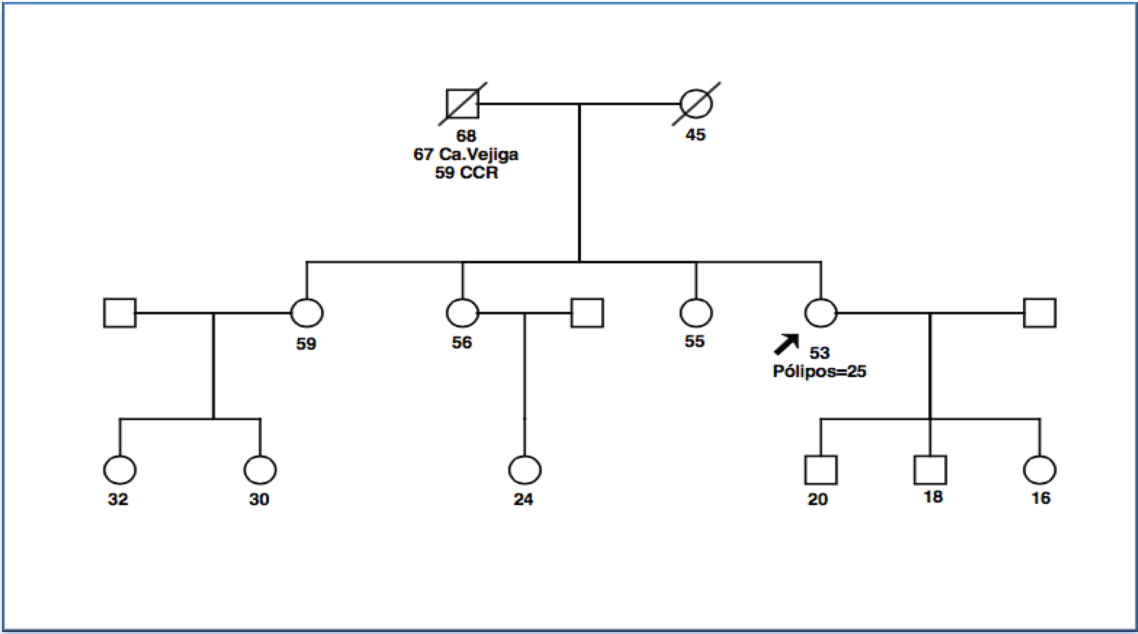
Familia	25	Cáncer CCR, edad	Si, 61
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	61	Colectomía	Si
Nº Pólipos	45	Población origen	Archena

FAMILIA 26



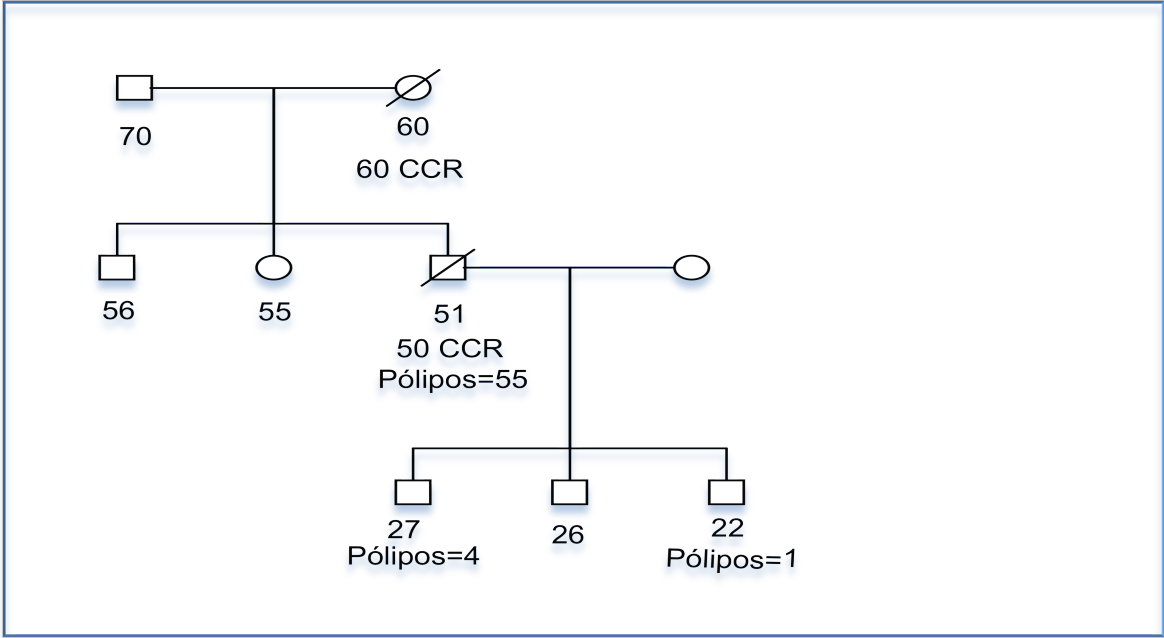
Familia	26	Cáncer CCR, edad	Si, 54
Cribado	No	Historia Fam. PAF	No
Edad (años)	54	Colectomía	Si
Nº Pólipos	24	Población origen	Murcia

FAMILIA 27



Familia	27	Cáncer CCR, edad	NO
Cribado	Si	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	53	Colectomía	No
Nº Pólipos	25	Población origen	Alquerías

FAMILIA 28



Familia	28	Cáncer CCR, edad	Si, 50
Cribado	No	Historia Fam. PAF	Si
Edad (años)	Si	Colectomía	Si
Nº Pólipos	55	Población origen	Murcia

ANEXO II. TABLAS SUPLEMENTARIAS

Tabla suplementaria 1: Lista de amplímeros empleados para el análisis de APC.

APC_F1 (F/R)	TCCACTGTTTCATCCTCTTAGATGCT/ GAGGGAATACTGAATAAAAATGGA
APC_F2 (F/R)	AAGAAATACAGAATCRTGTCTTGAAGT/ CCCAAATCGAGAGAAGCTGT
APC_F3 (F/R)	GTGGACTTTTCASGGAAAGTCCTAAA/ CAATAAATTGGAGTACACTTGGCAATG
APC_F4 (F/R)	GAAGAAAGCCTTTRGTGAAGTGTAAGT/ TTCAGGCCTAAAGTTGGGTAAAACA
APC_F5 (F/R)	CTCATGCACCATGACTGACGTATT/ AGAGCCAAAATAAACACAGCCTTATGT
APC_F6 (F/R)	ACTGACCCCAATTTGTTATTAAAGGG/ TTTATACCCACAAACAAGAAAGGCA
APC_F7 (F/R)	AGATAGTCGACCGCCAATCGT/ CCATCTTGCTTCATACTTTTCTGA
APC_F8 (F/R)	TCTGCAGTTTAATGCTCATATGCAAG/ CAAAGTAGTCATGGCATTAGTGACCA
APC_F9 (F/R)	GTTTTTGGCTTTTGGATATTAAAGTCG/ TTTGCTTTGAAACATGCACTACGA
APC_F10 (F/R)	TTTGTTGATCCACTAAAATTCCGTG/ AACAGAAGTTGGTGGCCTTATATCCTA
APC_F11 (F/R)	GGGGTGGAGAACTGGCATAA/ CCTTTGCCTTTGTTTAGGCATAAGA
APC_F12 (F/R)	CATTTCTCACCACTTATTCACCTTTAT/ CCTCTAAGCCTGGGTGACA
APC_F13 (F/R)	GCTAGAACTACTGCAGGCGCAT/ AGAAGGCAGCAAAAAAGCTAAACA
APC_F14 (F/R)	TTCTTAATTTACCAGTGAGGGACGG/ CACCTAYGGGCTACACCTCTCAACTA
APC_F15 (F/R)	AAAAGGAGATGTGGAATACTTGGA/ GTCAAAAGTTTCTGATAAGTGCTG

APC_F16 (F/R)	GAAACAAAAAGCCCTAGAAGCA/ CACACAATGTAATTCAGTGGTAGACCC
APC_F17 (F/R)	GATAGAAGTTTGGAGAGAGAACGCG/ CACTATGTATTTTATGGGCTAGGTCGG
APC_F18 (F/R)	GTTTTGCAGTTATGGTCAATACCCA/ TGGTCTCTCTTCTTCTTCATGC
APC_F19 (F/R)	TGAAGATGATAAGCCTACCAATTA/ GGAGCTGATTCTGCCTCTTG
APC_F20 (F/R)	CTTCAAGCAGTGAGAATACGTCCAC/ GCATGGTTCACCTCTGAACGGA
APC_F21 (F/R)	GATAGTTTTGAGAGTCGTTTCGATTGC/ GGCTGGCTTTTTTGCTTTACG
APC_F22 (F/R)	TGAAACAGAATCAGAGCAGCCTAAA/ TTCTGCCTTCTGTAGGAATGG
APC_F23 (F/R)	TAGAGGAGGRGCACAGTCAG/ GGAGCTTATCATTGAAGWCCTTGGA
APC_F24 (F/R)	TTTTCTCAGACAACAAAGATTCAA/ GAATTATGAGAAAAGCAAACYGGAGT
APC_F25 (F/R)	TTTTCCCCAGTCATCCAAAG/ TCTGAATCAGGGGATAGACCA
APC_F26 (F/R)	GGTGAAGATCTGACACTTGATTTG/ TTCGAACTCCTGGAATATGAATC
APC_F27 (F/R)	AATCTCTCGAGGCAGGACAA/ TGTTGGCTCATCTGTCTACCTG
APC_F28 (F/R)	CTGCCCAGCAACCATTAAGT/ TTTGATGAAAGTTGACTGGCGTACTA
APC_F29 (F/R)	AACTAAATCAAGTGGAAGTGAATCTG/ TTTTCTCCATGTTCCCTTTGC
APC_F30 (F/R)	TGTGAACTCTATTTTCAGGAACCAA/ GAGTCACTCTGGCCAGCAACA
APC_F31 (F/R)	AGCAGCTCAAGCAAACACAG TRGCTTCCAGAACAAAAACC

Tabla suplementaria 2: Lista de amplímeros empleados para el análisis de MYH.

MYH_F1 (F/R)	GCAGAGGCTTTGAAGGCTACCT/ CTGAACGGAAGTTCGACCCAT
MYH_F2 (F/R)	CCAGCCAAGAGTAAACCCGTG/ CATAGAGAGGGGATTTCGCCAT
MYH_F3 (F/R)	TCTGACTCCAGCTCCAAAGC/ CCCCAGATGAGGAGTTAGGG
MYH_F4 (F/R)	CCTCCACCCTAACTCCTCATC/ AGGCAGGCAGAAAGAGACAA
MYH_F5 (F/R)	GGTCAGACCCCAGATGAGAGC/ ACAGAGGGGGCCAAAGAGTTAGC
MYH_F6 (F/R)	CCAGGAGTCTTGGGTGTCTT/ AGCAGAGCTCCTTTGCAGAC
MYH_F7 (F/R)	CTGCTTCACAGCAGTGTTC/ AGAACTGGAATGGGGCTTCT
MYH_F8 (F/R)	GCTTGAGTAGGGTTCGGGGAT/ CAACATCCTTGGCTATTCCGC
MYH_F9 (F/R)	GCACCTTGGGGAGGTAAGTGA/ GGAAACACAAGGAAGTACAACAA
MYH_F10 (F/R)	TCAAACCTCCTGGCCTCAA/ CTGGAGTGGAGAATGTTCACCC
MYH_F11 (F/R)	AGCCTAGCTAGATCAGTAGAGTCGGG/ TTGAGGCCAGAATCACCTGAGT

Tabla suplementaria 3: Microsatélites, distancia a APC y oligonucleótidos utilizados.

Microsatélite	Distancia de APC (pb)	Oligonucleótido (F/R)
D5S433(Cen)	8110933	TGGACATTGACTTCATTTTCATCA/CAGACATCCATCTGTGTGGAA
D5S2084(Cen)	5472647	CACCAAGCTCACAAAGGTCA/GTGCATGCAGATGGAAAGAA
D5S134(Cen)	2011607	TTTTCTCAAGATTAACGGCTTTT/CACACATCCTCTGTGGTTGG
D5S2027(Cen)	927842	GCTAGTCTAGAGATTTGCTGTTATTTT/AATTACCCCATTTCTGATATTCTG
APC		
D5S346(Tel)	31688	GAGATTGGCCTGGTTGTTTC/TTCAGGGAATTGAGAGTTACAGG
D5S656(Tel)	572853	TGGAATGCATATCCTCAATGG/CAAAGACAGGAGAGAGAGTAATCATA
D5S421(Tel)	752108	TTTACACCAGGTGGCCTCTC/CTACTGGGCTCAAGCAATCC
D5S2055(Tel)	3194767	GCGAACACCGTTTTATAGCTG/GCTGGTGAATTGGGAATGAG

Tabla suplementaria 4: Resumen de los datos clínicos y familiares de los 28 Casos Índice.

Caso	Motivo ¹	Sexo ²	Edad Test ³	Sum. Pol. ⁴	CCR ⁵	Edad CCR ⁶	Colec ⁷	Fam. 1ºG. ⁸	Padres ⁹	Historia familiar de CCR o pólipos ¹⁰
P1	SH	M	46	50	N		S	S	S	Madre y dos hermanos con P.
P2	SH	M	53	30	N		S	S	S	Padre y hermano CCR y P.
P3	SH	H	74	30	S	73	S	S	S	Padre CCR
P4	S	H	68	42	N		N	S	N	Hermana P.
P5	S	M	56	66	N		N	N	N	CCR en 3 familiar de 2º G.
P6	SH	M	69	20	S	68	S	S	S	Padre CCR y hermano con P.
P7	SH	M	72	30	S	72	S	S	N	2 hijos con P.
P8	S	M	57	30	N		N	N	N	CCR en familiar 3º G.
P9	S	H	58	50	N		N	N	N	CCR en familiar 2º G.
P10	SH	H	76	27	S	76	S	S	N	3 hermanos CCR
P11	S	M	70	17	N		S	S	N	3 hermanos y sobrina CCR
P12	SH	H	60	14	S	58	N	N	N	No Hist. Fam. de CCR o P.
P13	S	H	51	25	N		N	S	S	Padre, tíos y primos con CCR
P14	S	H	79	50	N		N	N	N	No Hist. Fam. de CCR o P.
P15	S	H	56	37	N		N	N	N	No Hist. Fam. de CCR o P.
P16	S	M	63	31	N		N	S	S	Padre CCR
P17	S	H	69	40	N		S	N	N	No Hist. Fam. de CCR o P.
P18	S	H	55	32	N		N	N	N	No Hist. Fam. de CCR o P.

Caso	Motivo ¹	Sexo ²	Edad Test ³	Sum. Pol. ⁴	CCR ⁵	Edad CCR ⁶	Colec ⁷	Fam. 1ºG. ⁸	Padr. ⁹	Historia familiar de CCR o pólipos ¹⁰
P19	SH	M	70	31	N		N	N	N	No Hist. Fam. de CCR o P.
P20	S	M	63	33	N		N	N	N	No Hist. Fam. de CCR o P.
P21	SH	H	73	25	S	62	S	S	N	Hermana CCR
P22	S	M	58	43	N		N	S	S	Madre CCR, hermanos P.
P23	S	H	58	27	N		N	S	S	Madre y tías CCR
P24	SH	H	75	50	S	75	S	N	N	No Hist. Fam. de CCR o P.
P25	S	H	61	45	S	60	S	N	N	No Hist. Fam. de CCR o P.
P26	SH	H	54	24	S	54	S	N	N	No Hist. Fam. de CCR o P.
P27	S	M	53	25	N		N	S	S	Padre CCR
P28	SH	H	51	55	S	50	S	S	S	Madre CCR

1. Motivo para test genético; S= Grupo de Screening; SH=Grupo de Sospecha Hereditaria // 2. Sexo; H=Hombre; M=Mujer.//3. Edad en el momento del test genético// 4. Sumatorio de pólipos.// 5. Diagnóstico de CCR; Si /No// 6. Edad diagnóstico de CCR//7. Colectomía ; Si/No//8. Familiar de 1º Grado con diagnóstico de ca. digestivo o poliposis; Si/No//9. Madre o Padre con diagnóstico de ca. digestivo o poliposis; Si/No//13. Historia Familiar de cáncer y poliposis

Tabla suplementaria 5: Haplotipo de 93 cromosomas.

D5S433	D5S2084	D5S134	D5S2027	APC	D5S346	D5S656	D5S421	D5S2055
4	4	2	1	No mut	5	1	2	3
4	4	2	2	No mut	6	2	7	1
5	8	2	3	No mut	3	2	3	3
8	7	6	3	No mut	3	2	5	2
9	4	2	3	No mut	3	2	3	6
-1	-1	2	3	No mut	4	2	6	6
5	4	2	3	No mut	4	2	6	2
9	3	2	3	No mut	4	2	7	5
9	8	2	3	No mut	5	2	6	3
9	9	4	3	No mut	5	6	6	6
4	4	1	4	No mut	1	3	3	2
4	8	2	4	No mut	1	2	6	3
5	1	2	4	No mut	1	2	6	1
1	4	2	4	No mut	3	2	6	1
-1	9	2	4	No mut	4	4	2	-1
-1	10	2	4	No mut	4	3	7	2
-1	9	5	4	No mut	4	2	6	6
3	4	2	4	No mut	4	2	4	3
4	4	5	4	No mut	4	2	5	2
4	4	2	4	No mut	4	3	6	2
4	4	2	4	No mut	4	2	3	3
4	4	4	4	No mut	4	2	3	3
4	4	2	4	No mut	4	2	4	5
4	4	4	4	No mut	4	7	3	7
5	3	2	4	No mut	4	2	5	2
5	7	2	4	No mut	4	3	2	3
7	2	2	4	No mut	4	2	5	3
7	9	7	4	No mut	4	2	6	6
8	7	2	4	No mut	4	2	6	3
9	3	2	4	No mut	4	2	6	2
4	4	2	4	No mut	5	2	3	3
7	7	2	4	No mut	5	2	6	3
8	7	6	4	No mut	5	2	5	7
8	10	7	4	No mut	5	2	6	7
4	4	2	4	No mut	6	2	7	6
5	9	2	4	No mut	6	2	7	6
4	2	2	4	No mut	7	2	1	1
-1	9	4	4	No mut	8	2	6	-1
4	4	2	4	No mut	8	2	6	6
10	4	2	4	No mut	8	8	6	5
1	4	3	4	No mut	9	3	1	3

D5S433	D5S2084	D5S134	D5S2027	APC	D5S346	D5S656	D5S421	D5S2055
10	8	2	4	No mut	9	3	8	2
11	4	2	5	No mut	1	8	3	1
3	4	2	5	No mut	3	2	3	2
9	4	2	5	No mut	3	2	1	3
10	-1	4	5	No mut	3	2	6	3
4	4	2	5	No mut	4	2	4	3
4	-1	6	5	No mut	4	3	7	4
5	3	2	5	No mut	4	7	1	1
5	4	2	5	No mut	4	2	4	2
11	9	6	5	No mut	4	3	5	2
11	4	2	5	No mut	4	8	7	3
4	8	2	5	No mut	5	3	4	4
9	6	4	5	No mut	5	9	3	5
9	4	6	5	No mut	5	7	5	7
9	10	2	5	No mut	7	3	7	3
11	9	6	5	No mut	8	3	6	6
1	4	3	5	No mut	9	3	1	5
3	4	2	5	No mut	9	2	6	5
4	8	7	5	No mut	9	8	6	5
10	8	2	5	No mut	10	5	7	6
4	4	4	5	No mut	11	7	3	5
9	4	2	5	No mut	11	3	7	3
4	4	2	6	No mut	2	2	4	4
5	11	2	6	No mut	3	2	6	7
9	4	4	6	No mut	4	2	5	2
10	2	2	6	No mut	4	2	5	3
4	4	7	6	No mut	5	7	3	3
4	4	2	6	No mut	5	2	3	4
4	4	2	6	No mut	5	5	1	8
8	4	2	6	No mut	5	2	6	7
9	4	4	6	No mut	5	2	6	7
9	5	4	6	No mut	7	2	5	3
4	9	4	6	No mut	8	2	6	4
9	4	7	6	No mut	8	8	3	4
4	9	4	6	No mut	9	7	6	7
10	4	2	6	No mut	9	2	6	7
10	-1	2	6	No mut	9	3	7	7
10	8	3	6	No mut	9	3	7	7
2	4	4	7	No mut	1	2	6	3
-1	-1	4	7	No mut	4	2	7	5
5	7	2	7	No mut	5	3	-1	-1
5	4	4	7	No mut	5	2	6	2

D5S433	D5S2084	D5S134	D5S2027	APC	D5S346	D5S656	D5S421	D5S2055
9	8	2	7	No mut	5	4	7	6
4	9	2	7	No mut	6	3	4	7
4	9	2	7	No mut	6	3	7	7
9	4	4	7	No mut	6	2	6	7
10	4	4	7	No mut	7	5	6	4
9	4	7	7	No mut	8	8	4	5
9	4	2	7	No mut	9	3	6	4
9	9	2	7	No mut	11	3	7	5
8	8	2	8	No mut	4	3	7	2
8	8	2	8	No mut	9	3	7	7

Anexo II.6 : Archivo de datos utilizado por el software DMLE+.

Data as genotypes? Yes = 1, No = 0 (UNIX)

0

Genetic model: Dominant=0, Recessive=1

0

Read old file?: (0=no, 1=yes):

0

Use fixed random seed?: (0 = no (=random), negative integer = yes (=fixed), and is the seed):

0

chromosomes (N):

33

loci per chromosome (L):

8

Numbers of haplotypes in the normal(base) pop.:

1	5	7	2	7	5	3	-1	-1
1	-1	9	2	4	4	4	2	-1
1	-1	9	4	4	8	2	6	-1
1	4	2	2	4	7	2	1	1
1	5	3	2	5	4	7	1	1
1	11	4	2	5	1	8	3	1

1	5	1	2	4	1	2	6	1
1	1	4	2	4	3	2	6	1
1	4	4	2	2	6	2	7	1
1	3	4	2	5	3	2	3	2
1	4	4	1	4	1	3	3	2
1	5	4	2	5	4	2	4	2
1	8	7	6	3	3	2	5	2
1	5	3	2	4	4	2	5	2
1	4	4	5	4	4	2	5	2
1	9	4	4	6	4	2	5	2
1	11	9	6	5	4	3	5	2
1	5	4	2	3	4	2	6	2
1	9	3	2	4	4	2	6	2
1	5	4	4	7	5	2	6	2
1	4	4	2	4	4	3	6	2
1	-1	10	2	4	4	3	7	2
1	8	8	2	8	4	3	7	2
1	10	8	2	4	9	3	8	2
1	9	4	2	5	3	2	1	3
1	1	4	3	4	9	3	1	3
1	4	4	2	1	5	1	2	3
1	5	7	2	4	4	3	2	3
1	5	8	2	3	3	2	3	3
1	4	4	2	4	4	2	3	3
1	4	4	4	4	4	2	3	3
1	4	4	2	4	5	2	3	3
1	4	4	7	6	5	7	3	3
1	3	4	2	4	4	2	4	3
1	4	4	2	5	4	2	4	3
1	7	2	2	4	4	2	5	3
1	10	2	2	6	4	2	5	3
1	9	5	4	6	7	2	5	3
1	4	8	2	4	1	2	6	3

1	2	4	4	7	1	2	6	3
1	10	-1	4	5	3	2	6	3
1	8	7	2	4	4	2	6	3
1	9	8	2	3	5	2	6	3
1	7	7	2	4	5	2	6	3
1	9	10	2	5	7	3	7	3
1	9	4	2	5	11	3	7	3
1	11	4	2	5	4	8	7	3
1	4	4	2	6	5	2	3	4
1	9	4	7	6	8	8	3	4
1	4	4	2	6	2	2	4	4
1	4	8	2	5	5	3	4	4
1	4	9	4	6	8	2	6	4
1	9	4	2	7	9	3	6	4
1	10	4	4	7	7	5	6	4
1	4	-1	6	5	4	3	7	4
1	1	4	3	5	9	3	1	5
1	4	4	4	5	11	7	3	5
1	9	6	4	5	5	9	3	5
1	4	4	2	4	4	2	4	5
1	9	4	7	7	8	8	4	5
1	3	4	2	5	9	2	6	5
1	10	4	2	4	8	8	6	5
1	4	8	7	5	9	8	6	5
1	9	3	2	3	4	2	7	5
1	-1	-1	4	7	4	2	7	5
1	9	9	2	7	11	3	7	5
1	9	4	2	3	3	2	3	6
1	-1	9	5	4	4	2	6	6
1	7	9	7	4	4	2	6	6
1	4	4	2	4	8	2	6	6
1	11	9	6	5	8	3	6	6
1	9	9	4	3	5	6	6	6

1	4	4	2	4	6	2	7	6
1	5	9	2	4	6	2	7	6
1	9	8	2	7	5	4	7	6
1	10	8	2	5	10	5	7	6
1	4	4	4	4	4	7	3	7
1	4	9	2	7	6	3	4	7
1	8	7	6	4	5	2	5	7
1	9	4	6	5	5	7	5	7
1	5	11	2	6	3	2	6	7
1	8	10	7	4	5	2	6	7
1	8	4	2	6	5	2	6	7
1	9	4	4	6	5	2	6	7
1	9	4	4	7	6	2	6	7
1	10	4	2	6	9	2	6	7
1	4	9	4	6	9	7	6	7
1	4	9	2	7	6	3	7	7
1	10	-1	2	6	9	3	7	7
1	10	8	3	6	9	3	7	7
1	8	8	2	8	9	3	7	7
1	4	4	2	6	5	5	1	8

Map distances:

0.0 0.0174 0.0402 0.0474 0.0544 0.0575 0.0587 0.0748

Run simulation?:

0

Mutation location (only used for simulated data):

0.0537

Mutation's low and high boundaries

0.0472 0.0537

simultaneous runs:

2

Starting value(s) for recdist. for each simul. run (-99 for random):

-99

Population growth rate:

0.14

Proportion of population sampled:

0.1

Iterate ancestral states,mutation age,mutation location, allele freq. (0=no, 1=yes):

1 1 0 0

Flip (potentially) all loci? (0=no, 1=yes):

1

Adjustment level for tree, recdist, ancestral, and internal states,alleles:

3.0 1.0 0.005 0.5 0.5 0.1 1

Burn-in iterations:

1000000

Iterations:

1000000

Screen update and file update intervals:

100 100 1 1

Number of histogram bars:

200

Alpha level for recdist histogram:

0.05

Mutation age (-99 for random):

-99

Mutation age boundaries:

0 50000

Star genealogy (0=no, 1=yes):

0

Loci for the root (1xL) (-99):

9 4 2 4 3 2 6 5

Frequency, and loci for the tip chromosomes (?x(L+1)):

1 8 4 2 4 3 2 6 5

1 5 4 2 4 3 2 6 5

1 -1 4 2 4 3 2 6 -1

1 9 8 2 4 3 2 6 5

1	9	8	2	4	3	2	6	5
1	9	4	2	4	3	2	6	5
1	10	8	2	4	3	2	7	3
1	1	8	2	4	3	2	6	5
1	5	4	2	4	3	2	6	1
1	5	4	2	4	3	2	6	5
1	8	4	7	4	3	2	6	5
1	-1	4	2	4	3	2	6	5
1	10	-1	7	4	3	2	6	5
1	-1	4	2	4	3	2	6	7
1	9	8	2	4	3	2	6	5
1	8	4	2	4	3	2	6	5
1	4	3	2	4	3	2	6	1
1	4	4	2	4	3	2	6	5
1	-1	8	2	4	3	2	6	-1
1	9	8	2	4	3	5	-1	-1
1	9	8	2	4	3	2	6	5
1	4	4	2	4	3	2	6	5
1	4	4	2	4	3	2	6	-1
1	9	-1	2	4	3	2	6	7
1	-1	-1	2	4	3	2	6	5
1	-1	-1	2	4	3	2	6	5
1	9	4	2	4	3	2	6	5
1	4	4	2	4	3	2	6	5
1	6	4	7	4	3	2	6	5
1	9	4	2	4	3	2	6	5
1	9	8	2	4	3	2	6	5
1	4	4	2	4	3	2	6	5
1	4	-1	2	4	3	2	6	5

Use sequence weights?

0

ANEXO III. AVAL ÉTICO CON DICTAMEN FAVORABLE DEL CEIC.

Informe Dictamen Protocolo Favorable Otros Estudios

C.P. - C.I. AVAL-07/13

20 de marzo de 2013

CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su reunión del día 20/03/2013, acta ORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Análisis descriptivo de una variante atenuada de poliposis adenomatosa familiar en la Región de Murcia".

Código Promotor: **Código Interno:** AVAL-07/13

Promotor: Otros (académico)

Monitor/CRO: Otros (académico)

Versión Protocolo Evaluada:

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:

Fecha Entrada: 07/03/2013

Investigador Principal: Dr. José Antonio Macías Cerrolaza. Oncología. H.G.U. "Morales Meseguer".

1º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado

· Informe favorable, con las siguientes puntualizaciones:

- En el apartado Calendario se indica entre los años 1980 y febrero 2013, cuando debería decir entre los años 2007 y febrero 2013.

- Hoja de Información al Paciente (HIP):

Modificar la frase: "Existirá un beneficio evidente para usted, su familia y otros portadores dicha mutación en la Región de Murcia, cuando tras análisis de todos los resultados saquemos conclusiones que nos permitan mejorar en nuestros protocolos e indicaciones de endoscopias y cirugías (p.e. es probable que recomendemos menos endoscopias, inicio a edades mas tardías, etc.)".

- Añadir el número de teléfono del investigador.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 20 de marzo de 2013

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer



