

PREVALENCIA DE MUTACIONES EN LÍNEA GERMINAL Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON MÚLTIPLES ADENOMAS COLORRECTALES

Autores: Adrián Hernández Mesa, José Fabián Pacheco Rodríguez

Director: Dr. Enrique Quintero Carrión

Co-directora: Dra. Carmen Goretti Hernández Mesa

Servicio de Aparato Digestivo,

Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Laguna

RESUMEN

Introducción: En el 1,1% de los pacientes que se realizan una colonoscopia de cribado de cáncer colorrectal (CCR) se detectan ≥ 10 adenomas. Existe controversia sobre cuándo solicitar un estudio genético en estos pacientes. **Objetivos:** Evaluar la prevalencia de mutaciones germinales, factores predictores de mutación y la adherencia a la solicitud de un estudio genético según la guía de la AEG/semFYC y caracterización clínica de los pacientes con ≥ 10 adenomas. **Métodos:** Estudio retrospectivo que incluyó 199 pacientes con ≥ 10 adenomas, divididos en dos grupos para su análisis (10-19, n= 124 vs. ≥ 20 , n=75 adenomas) entre enero 2015 y diciembre 2019. Se recogió información sobre estudios genéticos y endoscópicos, histología, variables demográficas y clínicas. **Resultados:** Se solicitó un estudio genético al 97,8% de los pacientes que cumplían criterios clínicos. Se identificaron mutaciones germinales en el 5,4% de pacientes, 4/50 (8%) vs. 0/22 en el grupo ≥ 20 vs. 10-19 adenomas, respectivamente. Se precisó una media de $2,13 \pm 1,11$ vs. $2,54 \pm 1,33$ colonoscopias para alcanzar un total de 10 adenomas acumulados en el grupo de ≥ 20 vs. 10-19 adenomas, respectivamente. El intervalo medio entre las colonoscopias de seguimiento fue de $13,12 \pm 10,26$ meses, disminuyendo la tasa de detección de neoplasia avanzada con el tiempo. **Conclusión:** Se identificaron mutaciones germinales en el 8% de los pacientes con ≥ 20 adenomas. Estudios prospectivos incluyendo un mayor tamaño muestral son necesarios para confirmar estos resultados.

ABSTRACT

Background: 1,1% of patients who undergo a colorectal cancer screening colonoscopy have ≥ 10 adenomas. The number of cumulative adenomas needed to request a genetic testing is controversial. **Aims:** To evaluate the prevalence of germline mutations, predictive factors of these mutations, the adherence to the recommendations on genetic testing according to AEG/semFYC guideline and clinical characterization of patients with ≥ 10 adenomas. **Methods:** This retrospective study included 199 patients with ≥ 10 adenomas, from January 2015 to December 2019 divided into two groups for the statistical analysis (≥ 20 , n= 75 vs. 10-19 adenomas, n=124). Information about genetic testing, endoscopic and histology report, and demographic and clinical data was collected. **Results:** Genetic testing was performed to 97,8% of patients who met the AEG/semFYC guidelines criteria. Germline mutations were identified in 5.4% of patients, 4/50 (8%) vs. 0/22 within the ≥ 20 vs. 10-19 adenomas group, respectively. It was needed a mean of $2,13 \pm 1,11$ vs. $2,54 \pm 1,33$ colonoscopies per patient to reach ≥ 10 adenomas. Mean time between follow-up colonoscopies was $13,12 \pm 10,26$ months, and we observed a decreasing advanced neoplasia detection rate over time. **Conclusion:** We identified germline mutations in 8 % of patients with ≥ 29 adenomas. Prospective studies with a higher sample size are needed to confirm these results.

Palabras clave: Poliposis Adenomatosa; Análisis Genético; Síndrome Hereditario Cáncer Colorrectal; Síndromes Polipósicos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR), pese a que es potencialmente prevenible, continúa representando un importante problema de salud pública a nivel mundial. El CCR es el tercer cáncer con mayor incidencia y la segunda causa de mortalidad por cáncer globalmente¹. Pese a que en la mayoría de pacientes el CCR es esporádico, hasta un 2-5% se asocian a una mutación germinal en genes de predisposición². La identificación de estos casos, aunque supongan una minoría, es crucial para establecer medidas de prevención tanto al paciente como a sus familiares para así evitar el desarrollo no solo de CCR sino de otros cánceres gastrointestinales que se asocian en estos síndromes hereditarios³.

Se distinguen varios síndromes hereditarios en función de la histología de los pólipos: adenomatosos, hamartomatosos, serrados y mixtos. La poliposis adenomatosa viene definida por la presencia de múltiples adenomas detectados en una o varias colonoscopias, habitualmente ≥ 10 adenomas colorrectales⁴. Hasta un 1,1% de los pacientes del programa de cribado de CCR británico presentan > 10 adenomas⁵. Los síndromes de poliposis adenomatosas más frecuentes son la poliposis adenomatosa familiar, causada por una mutación germinal monoalélica en el gen *APC*, y la asociada a *MUTYH*, producida por una mutación germinal bialélica en el gen *MUTYH*⁶. Sin embargo, en los últimos años se han descrito otros genes de predisposición a síndromes polipósicos adenomatosos como las mutaciones en *POLE*, *POLD1* (con un patrón de herencia autosómico dominante) o en *NTHL1*, *MSH3*, *MLH3* (con un patrón de herencia recesivo), o la mutación en *GREM1* asociada a poliposis mixtas⁷⁻¹¹. Estos síndromes asocian unas características fenotípicas, historia familiar y riesgo de CCR y/o extraintestinal heterogéneo. Además, la estrategia de cribado de neoplasias en estos casos no está claramente establecida.

Actualmente, se aconseja remitir a los pacientes con ≥ 10 adenomas acumulados a las Unidades de Consejo Genético para establecer tanto la estrategia diagnóstica como la vigilancia endoscópica⁴. Sin embargo, hoy en día, el número de adenomas acumulados a partir de los cuales se debe indicar un estudio genético es motivo de controversia entre las distintas sociedades. Mientras que algunas organizaciones abogan por solicitar este estudio ante la identificación de ≥ 10

adenomas, otras lo indican cuando se objetiven ≥ 20 adenomas y/o en función de la historia familiar y/o personal de CCR o pólipos^{3-5, 12-15}. Asimismo, la modalidad de estudio genético ha ido cambiando con el paso del tiempo. Con el desarrollo y la reducción de costes en la secuenciación de nueva generación, esta técnica ha ido sustituyendo a las tradicionales, basadas en secuenciación Sanger. Así, se han ido instaurando en la práctica clínica los paneles multigen que permiten la detección simultánea de mutaciones en diferentes genes que predisponen a cáncer gastrointestinal. De hecho, las guías de práctica clínica publicadas recientemente, sugieren realizar la aproximación diagnóstica en estos pacientes mediante estos paneles^{4, 5, 15}. Sin embargo, los estudios publicados hasta el momento sobre el estudio de la prevalencia de mutaciones germinales en pacientes con múltiples adenomas colorrectales son limitados. De hecho, el estudio más amplio recientemente publicado que utiliza paneles multigen, está restringido a población americana y además basado en la recomendación de solicitar el estudio genético en pacientes con ≥ 10 adenomas, con independencia de la edad y/o historia familiar, lo que se aleja de la recomendación de la guía española y/o británica actual^{16, 17}.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

El estudio de la prevalencia de mutaciones germinales permitiría conocer la magnitud de los síndromes hereditarios polipósicos en nuestra población para intentar definir estrategias de selección y priorización de pacientes para la realización de un estudio genético. Por otra parte, la caracterización clínica de estos pacientes, así como la evaluación de las estrategias de vigilancia encaminadas a reducir la incidencia de cáncer, nos permitiría conocer el fenotipo de estos pacientes, actualmente muy heterogéneo, optimizando así costes y reduciendo exploraciones complementarias innecesarias derivadas de una vigilancia excesiva. Finalmente, el conocer la adherencia a las guías de práctica clínica de nuestra sociedad, nos ayudaría a valorar si actualmente, todos los pacientes en una misma población se están beneficiando de la misma estrategia diagnóstica teniendo en cuenta la disparidad de criterios entre distintas sociedades a la hora de la solicitud de un estudio genético.

Objetivo primario

- Evaluar la prevalencia de mutaciones germinales en pacientes con ≥ 10 adenomas.

Objetivos secundarios

- Evaluar la adherencia a la guía de práctica clínica española, de la AEG/semFYC (Tabla Suplementaria 1), para la solicitud de estudio de mutaciones en línea germinal en pacientes con múltiples adenomas colorrectales.
- Evaluar los factores predictores de mutación germinal en pacientes ≥ 10 adenomas.
- Caracterizar clínicamente a los pacientes con múltiples adenomas colorrectales.
- Evaluar el programa de vigilancia endoscópica y de la tasa de detección de adenomas/neoplasia avanzada en las colonoscopias de seguimiento.

METODOLOGÍA

Selección de pacientes y variables a recoger

Se diseñó un estudio retrospectivo, en la Unidad de Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal, en el Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, donde se incluyeron pacientes ≥ 18 años con múltiples adenomas colorrectales, definido por la presencia de ≥ 10 adenomas en una única colonoscopia y/o en colonoscopias consecutivas. Para la selección e identificación de estos pacientes se aplicaron dos filtros: 1) pacientes evaluados y en seguimiento actual en la Consulta de Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal; 2) pacientes a los que se les realizó una colonoscopia entre enero de 2015 y diciembre de 2019 y en la que se identificaron ≥ 10 pólipos. El informe de la colonoscopia y el informe de la anatomía patológica de las lesiones reseadas de estos pacientes fue revisado manualmente. Se analizó asimismo el número de adenomas detectados en la pieza quirúrgica y el estadio de CCR en aquellos pacientes que habían sido sometidos a una cirugía colorrectal.

Se excluyeron los pacientes con presencia de pólipos hamartomatosos, con diagnóstico de síndrome de poliposis serrada según criterios de la OMS 2019 (≥ 20 lesiones serradas en todo el colon, o ≥ 5 lesiones serradas proximales al sigma con ≥ 2 de un tamaño > 10 mm), así como los pacientes en los que se había realizado un estudio genético de una mutación germinal por historia familiar.

Se recogieron variables demográficas y clínicas de la historia familiar, tales como edad, sexo, consumo de alcohol, hábito tabáquico, historia personal oncológica, historia familiar de CCR y/o presencia de ≥ 10 pólipos. Asimismo, fueron recogidos los hallazgos endoscópicos: número de adenomas, presencia de neoplasia avanzada (definida como adenoma avanzado- adenoma con ≥ 10 mm de tamaño, con componente vellosos y/o displasia de alto grado/carcinoma-in situ- y CCR), número de lesiones serradas, número de colonoscopias para el recuento de 10 o 20 adenomas, tiempo medio hasta el recuento de 10 adenomas, número de colonoscopias de seguimiento, tiempo medio entre colonoscopias de seguimiento y lesiones detectadas en estas colonoscopias.

Análisis genético

En nuestro hospital, hasta febrero de 2019, en pacientes con múltiples adenomas colorrectales se indicaba el estudio de mutaciones germinales únicamente en los genes *APC* y *MUTYH*.

Con el desarrollo e implantación de los paneles multigen en la práctica clínica, nuestro hospital comienza a incorporarlos para el diagnóstico de estos pacientes en marzo de 2019. En concreto, el panel de CCR hereditario, incluye, en nuestro medio, el análisis de los genes: *APC*, *ATM*, *BMPR1A*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *NTHL1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN*, *SMAD4*, *STK11* Y *TP53*. De tal forma que, tras obtención de una muestra de sangre periférica y extracción de ADN se analiza toda la secuencia codificante y regiones flanqueantes exón-intrón de los genes citados mediante kit de captura por sondas biotiniladas, ultrasecuenciación en sistema MiSeq de Illumina y posterior análisis de SNVs, indels, CNVs e inserciones ALU con plataforma Datagenomics®.

Dada la disparidad de criterios entre las distintas sociedades para la indicación del estudio de mutaciones germinales en pacientes con múltiples adenomas colorrectales (Tabla Suplementaria 1), en la Unidad de Consejo Genético de nuestro centro, se decidió aplicar los criterios propuestos por la Asociación Española de Gastroenterología/semFYC (AEG/semFYC) en su última actualización, para su indicación; aún así cada caso fue evaluado de forma individual. De esta forma, si el paciente cumple algunos de estos criterios, se solicita un estudio genético mediante

panel multigen: 1) ≥ 20 adenomas en un individuo, independientemente de la edad; 2) ≥ 10 adenomas antes de los 40 años; 3) ≥ 10 adenomas cuando existe un antecedente personal o familiar de CCR antes de los 60 años; 4) ≥ 10 adenomas cuando existe un antecedente familiar de poliposis adenomatosa atenuada. De tal forma que se solicitará un panel multigen en los pacientes que cumplan estos criterios, tanto en aquellos sin estudio genético previo como en los que previamente se hubiera solicitado un estudio de mutaciones germinales únicamente en *APC* y *MUTYH*.

Análisis estadístico

El objetivo primario del estudio fue valorar la prevalencia de mutaciones germinales en pacientes con ≥ 10 adenomas. Para este análisis, se identificaron, dentro de la cohorte de pacientes de nuestro estudio, a aquellos en los que se había realizado un estudio genético para la identificación de mutaciones germinales, ya sea para estudio solamente de *APC* y *MUTYH* y/o panel multigen. Posteriormente se evaluó la adherencia a la guía de práctica clínica de la AEG/semFYC (Tabla Suplementaria 1) y se realizó un análisis de regresión logística univariado para valorar las variables asociadas con la presencia de una mutación germinal.

Para la evaluación de los objetivos la cohorte de pacientes fue dividida en dos grupos, uno formado por aquellos pacientes que tenían entre 10-20 adenomas (oligopoliposis) y otro por aquellos pacientes con ≥ 20 adenomas (poliposis colónica atenuada).

Todas las variables fueron expresadas como media o mediana, desviación estándar o rango intercuartílico y/o porcentajes en función de su naturaleza y se utilizaron los test chi-cuadrado y t-Student para la comparación entre grupos según correspondía.

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS Statistics v.21.0 y LogXact v 4.1 (Cytel Co. MA), considerando un nivel de significación estadística de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 199 pacientes con ≥ 10 adenomas, de los cuales, 124 pacientes tenían entre 10-19 adenomas y 75 pacientes ≥ 20 adenomas. La edad media

de la cohorte a estudio fue de $72,16 \pm 10,05$ años, el 71,9% era hombres y sólo un 24,1% de los pacientes tenía una historia familiar de primer grado de CCR (Tabla 1).

Prevalencia de mutaciones en línea germinal en pacientes con múltiples adenomas

En el grupo de ≥ 20 adenomas, hasta febrero de 2019 se solicitó en 32/71 pacientes un estudio de mutaciones germinales en los genes *APC* y *MUTYH*. No se encontró una mutación patogénica en ninguno de estos genes en 28/32 pacientes (87,5%). Posteriormente, fue solicitado en 5 de estos 28 pacientes un panel multigen, del que actualmente sólo se dispone el resultado en 2 de ellos, en los que no se identificó ninguna mutación patogénica. Por el contrario, en 4/32 pacientes, se observó una mutación patogénica, responsable de un síndrome hereditario polipósico. Concretamente, en los 4 pacientes se identificó una mutación patogénica bialélica en *MUTYH*. Por otra parte, se solicitó directamente un panel multigen en 39/71 pacientes. Sin embargo, 7 de estos pacientes se negaron a su realización y otros 14 están pendientes de realizarse o de resultados, por lo que sólo disponemos del resultado en 18 pacientes, donde no se detectó ninguna mutación mediante panel multigen. Por lo tanto, podemos realizar una clasificación de estos pacientes acorde al resultado del estudio genético de la siguiente forma: 1) pacientes con mutación bialélica en *MUTYH* (n=4), 2) pacientes con poliposis no *APC/MUTYH* (n=26), 3) pacientes con poliposis sin causa genética determinada (tras panel multigen) (n= 20) y 4) pacientes con poliposis no investigada (n=25) (Figura 1).

En el grupo de pacientes con 10-19 adenomas, se solicitó un estudio genético en 30/124 pacientes. En 14 de ellos se cursó inicialmente un estudio *APC* y *MUTYH*, sin que se identificara en ninguno de estos genes mutaciones patogénicas por lo que, posteriormente en 2 de estos pacientes, se indicó un panel multigen, cuyos resultados están aún pendientes. Por otro lado, en 16/30 pacientes se pidió directamente un panel multigen, sin que se identificaran mutaciones patogénicas en 10 pacientes de los que actualmente disponemos del resultado. Por lo tanto, en el grupo de 10-19 adenomas se pueden definir otros tres subgrupos acorde al resultado del estudio de mutaciones germinales: 1) pacientes con oligopoliposis no justificada por una mutación en *MUTYH/APC* (n=14), 2) pacientes con oligopoliposis sin que se haya

objetivado una mutación en el panel multigen (sin causa determinada) (n=10) y 3) pacientes con oligopoliposis no investigada (n=100) (Figura 1).

Asimismo, se identificaron en dos pacientes mutaciones probablemente patogénicas en *APC*, una de ellas en heterocigosis en un paciente de 18 años con 22 adenomas acumulados y otra en homocigosis en un paciente con 90 adenomas acumulados, en el cual además se identificó una mutación probablemente patogénica en *MUTYH* en heterocigosis. Además, se observó también en dos pacientes con 10-19 adenomas, una mutación patogénica en heterocigosis en *MUTYH* en una de ellas con un CCR asociado y en otro paciente una mutación probablemente patogénica en *MUTYH*.

No se identificó ninguna otra mutación patogénica o probablemente patogénica, en ninguno de los otros genes incluidos en el panel, pero muchos pacientes mostraron variantes de significado incierto (VSI) en algunos de estos genes. (Tabla Suplementaria 2).

En definitiva, se identificó una mutación patogénica en línea germinal responsable de un síndrome hereditario en 4/74 pacientes en los que se realizó al menos un estudio genético, esto es en un 5,4% de estos pacientes. Sin embargo, representan un 8% (4/50) de los pacientes con ≥ 20 adenomas en los que se realizó algún estudio genético.

Valoración de la adherencia a guía de práctica clínica

Dado que las recomendaciones sobre la solicitud de estudio de mutaciones germinales en pacientes con múltiples adenomas colorrectales se han ido modificando a lo largo de los años y difieren entre las distintas organizaciones, decidimos valorar la adherencia a la guía española, de la AEG/semFYC (Tabla Suplementaria 1), guía de referencia además en nuestro centro para la indicación de este estudio genético.

De acuerdo a ello, analizaremos la adherencia a cada uno de los criterios descritos en la guía AEG/semFYC (Tabla Suplementaria 1). En relación al criterio 1, tal y como describimos previamente, no se solicitó estudio genético en 4/75 pacientes que cumplían este criterio, y además únicamente fue solicitado estudio de *APC/MUTYH* sin solicitud posterior de panel multigen en 23/28 pacientes sin mutación patogénica identificada en el estudio de *APC/MUTYH*. Por su parte, el criterio 2 no fue cumplido

por ninguno de nuestros pacientes. En lo relativo al criterio 3, se solicitó un panel multigen en los 10 pacientes que cumplían este criterio; en 3 de ellos no se detectaron mutaciones mientras que el resto está pendiente de resultado. Finalmente, el criterio 4 lo cumplió sólo un paciente al que fue solicitado un panel multigen sin que se identificara mutación.

En definitiva, no se solicitó un estudio genético cuando estuvo indicado únicamente en 9/199 pacientes; esto supone que en el 97,8% de los pacientes que cumplían con estos criterios se solicitó un estudio genético. Sin embargo, si además tenemos en cuenta, la sugerencia de esta sociedad de realizar paneles multigen en pacientes con múltiples adenomas colorrectales, y no únicamente estudio de *APC* y *MUTYH*, este porcentaje desciende hasta el 83,9%.

Hallazgos en la colonoscopia

En pacientes con ≥ 20 adenomas, el número medio de adenomas al momento del análisis fue de $33,51 \pm 25,46$, y se precisó una media de $3,69 \pm 1,76$ colonoscopias consecutivas para llegar a este diagnóstico, mientras que para alcanzar 10 adenomas se precisó una media de $2,13 \pm 1,11$. Por su parte, en el grupo de entre 10-19 adenomas, el número medio de adenomas para el diagnóstico fue de $13,82 \pm 2,94$ y se precisó una media de $2,54 \pm 1,33$ colonoscopias para llegar a este diagnóstico. La mediana de adenomas detectados en la colonoscopia basal fue de 4 en ambos grupos (rango intercuartílico de 8 vs. ≥ 6 en el grupo de ≥ 20 vs. 10-19 adenomas, respectivamente)(Tabla 2).

Se detectaron un total de 48 CCR, 17 en el grupo de ≥ 20 adenomas vs. 31 en el grupo entre 10-19 adenomas ($P= 0,736$). En el caso del grupo de ≥ 20 adenomas, en 15/17 pacientes el CCR fue identificado en la colonoscopia basal o previa a la misma por intervención quirúrgica urgente, siendo la localización más frecuente el colon izquierdo y la mayoría diagnosticados en un estadio TNM I-II (76,5%). Sólo en 3 de estos pacientes se realizó una colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal; una realizada en un paciente portador de una mutación bialélica patogénica en *MUTYH*, otra en un paciente con pérdida de expresión de proteínas del sistema reparador de ADN por inmunohistoquímica y otra en un paciente al que se le ha solicitado panel de colon, aún pendiente de su resultado (Tabla 2). Por su parte, en el grupo de 10-20

adenomas se diagnosticó el CCR en la colonoscopia basal en 28/31 pacientes siendo nuevamente la localización más frecuente el colon izquierdo y diagnosticados en un estadio TNM I-II en el 61,3 % de los casos. En este grupo de pacientes, sólo se llevó a cabo una colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal en 2 pacientes, uno de ellos con un CCR sincrónico con pérdida de expresión de proteínas del sistema de reparación de ADN en el tumor en el que está pendiente el resultado del panel multigen y otro en un paciente con un CCR en colon derecho (Tabla 2).

Vigilancia post-polipectomía

Se realizaron una media de $4,41 \pm 2,33$ colonoscopias de seguimiento en el grupo de ≥ 20 adenomas vs. $2,53 \pm 1,90$ en el grupo de 10-19 adenomas ($P < 0,001$), en un intervalo medio de $12,25 \pm 5,79$ meses en el grupo de ≥ 20 adenomas vs. $13,68 \pm 12,29$ ($P=0,287$) (Tabla 2). El hallazgo de neoplasia avanzada fue disminuyendo con el tiempo, conforme aumentaron el número de colonoscopias de seguimientos en ambos grupos. Esta tendencia también se objetivó en el número total de adenomas en el grupo de 10-19 adenomas, así como en el grupo ≥ 20 adenomas si tenemos en cuenta el bajo número de pacientes (<8) que se realizaron > 7 colonoscopias (Figura 2). Concretamente, se identificaron 5 CCR en las colonoscopias de vigilancia, 3 en el grupo de 10-19 adenomas y 2 en el grupo de ≥ 20 adenomas.

Hallazgos de la gastroscopia

Se realizaron un total de 89 gastroscopias. En el grupo de ≥ 20 adenomas, 47/79 vs. 42/124 en el grupo de pacientes de 10-19 adenomas ($P < 0,001$). Durante la gastroscopia, se investigó la presencia de *Helicobacter pylori* en 52/89 pacientes, identificándose en 16 (30,7%) de ellos. Asimismo, se observaron pólipos gástricos en 16 pacientes y pólipos duodenales únicamente en 5 pacientes (3 en el grupo de ≥ 20 adenomas vs. 2 en el grupo de 10-19 adenomas) los que se realizó una gastroscopia (Tabla 3).

Factores predictores de mutación patogénica en línea germinal en pacientes con múltiples adenomas colorrectales

Se evaluó la asociación de factores demográficos, clínicos, hallazgos endoscópicos y/o historia familiar con la presencia de mutaciones patogénicas germinales mediante un análisis de regresión logística exacto. Sin embargo, dado el pequeño tamaño muestral sus resultados no fueron concluyentes.

DISCUSIÓN

Actualmente, los criterios que se aplican para la solicitud de un estudio de mutaciones patogénicas germinales en genes asociados a síndromes hereditarios de CCR en pacientes con múltiples adenomas colorrectales son heterogéneos entre diferentes guías de práctica clínica. Además, la información de estudios en práctica clínica que evalúan la prevalencia de estas mutaciones con el uso de paneles multigen es limitada¹⁷.

En nuestro estudio, objetivamos que en pacientes con ≥ 10 adenomas colorrectales, en los que se ha solicitado algún estudio genético, la prevalencia de mutaciones patogénicas germinales es del 5,4%, ascendiendo hasta un 8% en pacientes con ≥ 20 adenomas. En un estudio previo en el que se investigó la prevalencia de mutaciones en *APC/MUTYH* en pacientes con múltiples adenomas colorrectales, se objetivó que en un 9% vs. 17% de los pacientes con 10-19 vs. 20-99 adenomas respectivamente presentaron una mutación en estos genes, cifras muy superiores a las objetivas en nuestra cohorte¹⁶. Asimismo, en un estudio más reciente, Stanich et al¹⁷, observó que un 5% de los pacientes con múltiples adenomas colorrectales, incluyendo también pólipos hamartomatosos, en los que se realizó un panel multigen, presentaron alguna mutación patogénica germinal en algún gen de predisposición a CCR. Esta cifra se aproxima más a la encontrada en nuestro estudio, y puede deberse a la mejora en la calidad de la colonoscopia con el paso del tiempo, y con ello al aumento de la tasa de detección de adenomas, lo que haría que una mayor parte de pacientes reúnan el criterio de ≥ 10 adenomas con respecto a estudios previos, sin que esto implique un aumento del riesgo de presentar una mutación germinal.

En nuestro estudio, todas las mutaciones patogénicas responsables de un síndrome polipósico adenomatoso se identificaron en el gen *MUTYH*, y todas ellas

previas a la instauración de los paneles multigen. Por su parte, en los 30 pacientes de los que actualmente se dispone de resultados del panel multigen, no se identificó ninguna mutación patogénica y por el contrario se identificaron múltiples VSI en genes de predisposición, cuya asociación con síndromes hereditarios ha sido poco estudiada, y que con el paso del tiempo se irán reclasificando en un sentido u otro.

Por otro lado, la solicitud de algún estudio genético se realizó en el 96,7% de pacientes que cumplían los criterios según la guía de práctica clínica española⁴. Esta es la primera vez que se evalúa por una parte la adherencia a alguna de las guías de práctica clínica sobre la solicitud de estudio genético en pacientes con múltiples adenomas colorrectales y por otra la prevalencia de mutaciones germinales utilizando los criterios de la guía AEG/semFYC⁴. Si bien es cierto que en esta guía se sugiere que la mejor aproximación diagnóstica a estos pacientes es mediante panel multigen, en nuestra cohorte, sólo en el 83,9% de los pacientes se había completado el estudio mediante esta modalidad. La utilización de paneles multigen en práctica clínica se inició en nuestro hospital en este año, existiendo actualmente lista de espera tanto para su realización como para el análisis de los resultados, lo que puede influir al menos, en la decisión del facultativo de completar el estudio mediante panel en los pacientes con estudio previo de mutaciones en *APC* y *MUTYH* negativo.

La evaluación de pacientes con múltiples adenomas colorrectales debe ser dinámica, puesto que el diagnóstico de esta entidad es poco habitual que se realice en la primera colonoscopia. De hecho, el número medio de adenomas en la colonoscopia basal en ambos grupos fue < 10 lo que difiere en gran medida de la media de 35 adenomas reportados por el grupo de Tieu et al¹⁸. Además, sólo en un 21,1% vs. 29,3% de los casos se identificaron ≥ 10 adenomas en la colonoscopia basal en el grupo de 10-19 adenomas y ≥ 20 adenomas respectivamente. Esto apoya la importancia de la elaboración de informes de vigilancia postpolipectomía por las Unidades de Endoscopia Digestiva para la identificación de pacientes que cumplan este criterio tras la evaluación de colonoscopias sucesivas y su derivación a las Unidades de Alto Riesgo de CCR, para establecer las vías de diagnóstico genético oportuno acorde a la historia familiar y/o personal y al número de adenomas detectados. Esto implica que un paciente en un momento determinado puede no reunir criterios según determinadas guías para la solicitud de un estudio genético, pero con el paso del tiempo esto se

modifique, con lo que las guías de práctica clínica más restrictivas como la española, podrían servir para priorizar estudios genéticos en aquellos pacientes que tienen una mayor probabilidad de presentar una mutación germinal.

Por otro lado, actualmente no existen estudios prospectivos diseñados para evaluar cuál es la mejor estrategia de vigilancia endoscópica en pacientes con múltiples adenomas colorrectales. En la guía española, se sugiere realizar una colonoscopia al año en pacientes con ≥ 10 adenomas, y posteriormente ajustar los intervalos según el número de adenomas detectados⁴. En nuestro estudio objetivamos que el tiempo medio entre las colonoscopias de seguimiento en nuestra cohorte fue entre 12,24-13,68 meses, en línea con datos previos¹⁸. Sin embargo, la tasa de detección de neoplasia avanzada en el seguimiento disminuía conforme aumentaban el número de colonoscopias de seguimiento en ambos grupos. Por ello sería necesario optimizar la vigilancia endoscópica en estos pacientes para así disminuir colonoscopias innecesarias.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el filtro que se utilizó para seleccionar a los pacientes pudo hacer que no se incluyeran pacientes que cumplieran con estos criterios en nuestra Unidad. En este sentido, la aplicación de un filtro por estudio genético solicitado hubiera minimizado esta posibilidad. Por otro lado el diseño retrospectivo, puede haber resultado en una recopilación incorrecta de información clínica, aún así la mayoría de estos pacientes llevaba un seguimiento activo en la consulta de alto riesgo de CCR, en la cual se iba actualizando información al menos de la historia familiar y/o personal oncológica. Finalmente, la lista de espera existente en nuestro medio para la realización y el análisis de estudios genéticos mediante panel multigen limita que podamos establecer conclusiones más firmes.

Sin embargo, este estudio también presenta diferentes fortalezas, como son la evaluación por primera vez de la adherencia a las guías de práctica clínica sobre la solicitud de un estudio genético en pacientes con múltiples adenomas colorrectales así como la utilización de paneles multigen para establecer el diagnóstico.

CONCLUSIÓN

Se identificó una prevalencia del 8% de mutaciones germinales en genes de predisposición a CCR en pacientes con ≥ 20 adenomas colorrectales mediante la

utilización de paneles multigen. Se observó asimismo una buena adherencia a las guías de práctica clínica donde se establecen los criterios de selección de pacientes para la realización de un estudio genético. Por último, objetivamos un tiempo medio entre colonoscopias bajo asociado a una tasa de detección de neoplasia avanzada también bajo, lo que sugiere que se precisa optimizar la vigilancia endoscopia en estos pacientes. Se precisan de estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral para confirmar estos resultados.

QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG

- La realización de este TFG nos ha introducido en el campo de la investigación y nos ha permitido aprender los fundamentos y la metodología necesaria para desarrollar un trabajo de investigación.
- Hemos aprendido cómo diseñar una base de datos orientada a los objetivos de nuestro estudio, cómo realizar una recogida de datos sistemática de manera eficiente y cómo rellenar esta base de datos de manera correcta para su posterior estudio en diferentes programas de análisis estadístico.
- Hemos aprendido a extraer conclusiones a partir de los análisis estadísticos, y a integrar los resultados más importantes en tablas, gráficos y figuras.
- También nos ha servido para darnos cuenta de que, pese a que en un principio el estudio de una población parece fácil, hay una gran cantidad de factores que influyen en los resultados y que deben ser tenidos en cuenta a la hora de analizar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2044-58.
3. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019;51:877-895.
4. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:585-596.
5. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). 2020;69:411-444.
6. Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, et al. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol* 2019;247:574-588.
7. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013;45:136-44.
8. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. 2015;47:668-71.
9. Adam R, Spier I, Zhao B, et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet* 2016;99:337-51.
10. Olkinuora A, Nieminen TT, Martensson E, et al. Biallelic germline nonsense variant of MLH3 underlies polyposis predisposition. *Genet Med* 2019;21:1868-1873.
11. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nat Genet* 2012;44:699-703.
12. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2020.
13. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. 2015;17:70-87.
14. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015;33:209-17.

15. National Comprehensive Cancer Network Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (Version 3.2017). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
16. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *Jama* 2012;308:485-492.
17. Stanich PP, Pearlman R, Hinton A, et al. Prevalence of Germline Mutations in Polyposis and Colorectal Cancer-Associated Genes in Patients With Multiple Colorectal Polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2008-2015.e3.
18. Tieu AH, Edelstein D, Axilbund J, et al. Clinical Characteristics of Multiple Colorectal Adenoma Patients Without Germline APC or MYH Mutations. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:584-8.

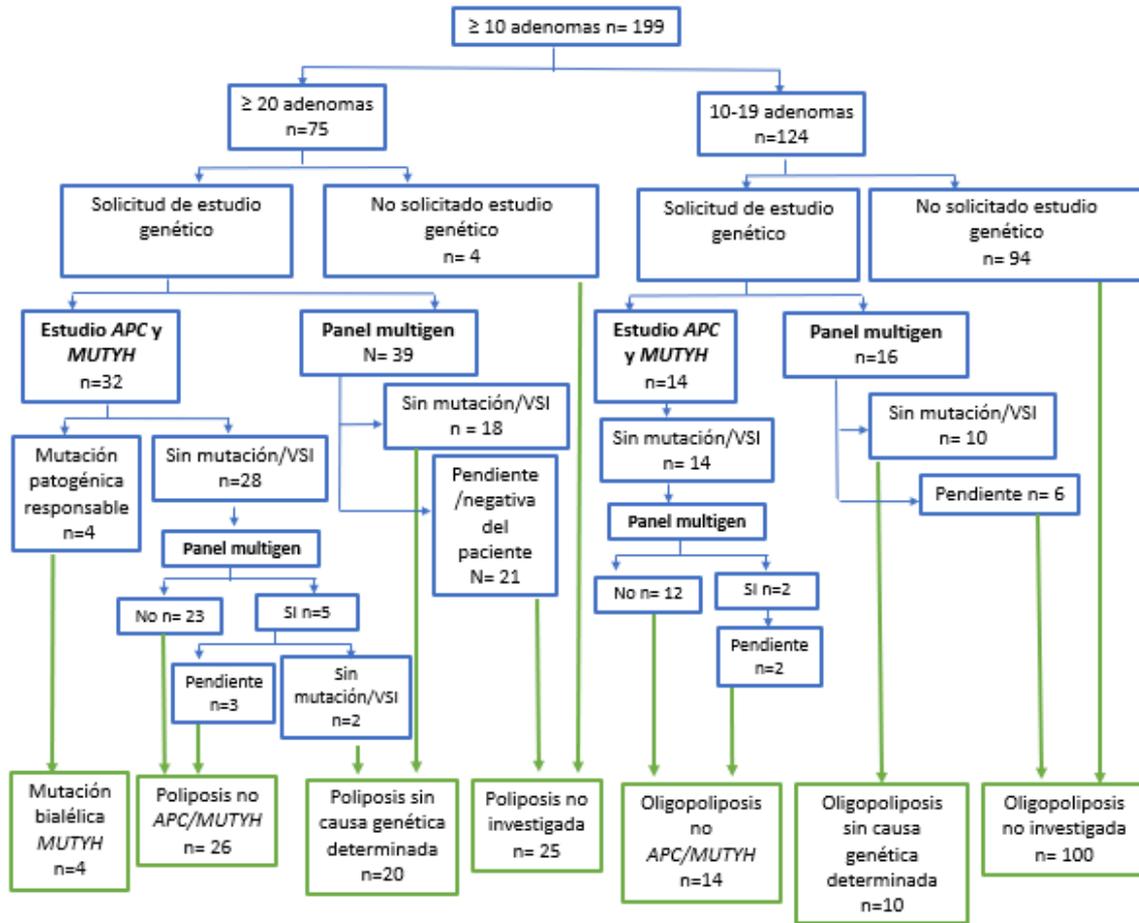
FIGURAS Y TABLAS

- **Figura 1.** Aproximación diagnóstica y resultados de estudio genético en pacientes con múltiples adenomas colorrectales.
- **Figura 2.** Tasa de detección de neoplasia avanzada y número medio de adenomas detectados en las colonoscopias de vigilancia en ambos grupos de pacientes.

- **Tabla 1.** Características basales de la cohorte a estudio.
- **Tabla 2.** Hallazgos en la colonoscopia de pacientes con múltiples adenomas colorrectales.
- **Tabla 3.** Hallazgos en la gastroscopia en pacientes con múltiples adenomas colorrectales.

- **Tabla suplementaria 1.** Resumen de los criterios para solicitar un estudio de mutaciones germinales de acuerdo a diferentes guías de práctica clínica.
- **Tabla suplementaria 2.** Descripción de las variantes: benignas, de significado incierto, probablemente patogénicas y patogénicas detectadas en el análisis genético.

Figura 1.



VSI, variante de significado incierto.

Figura 2.

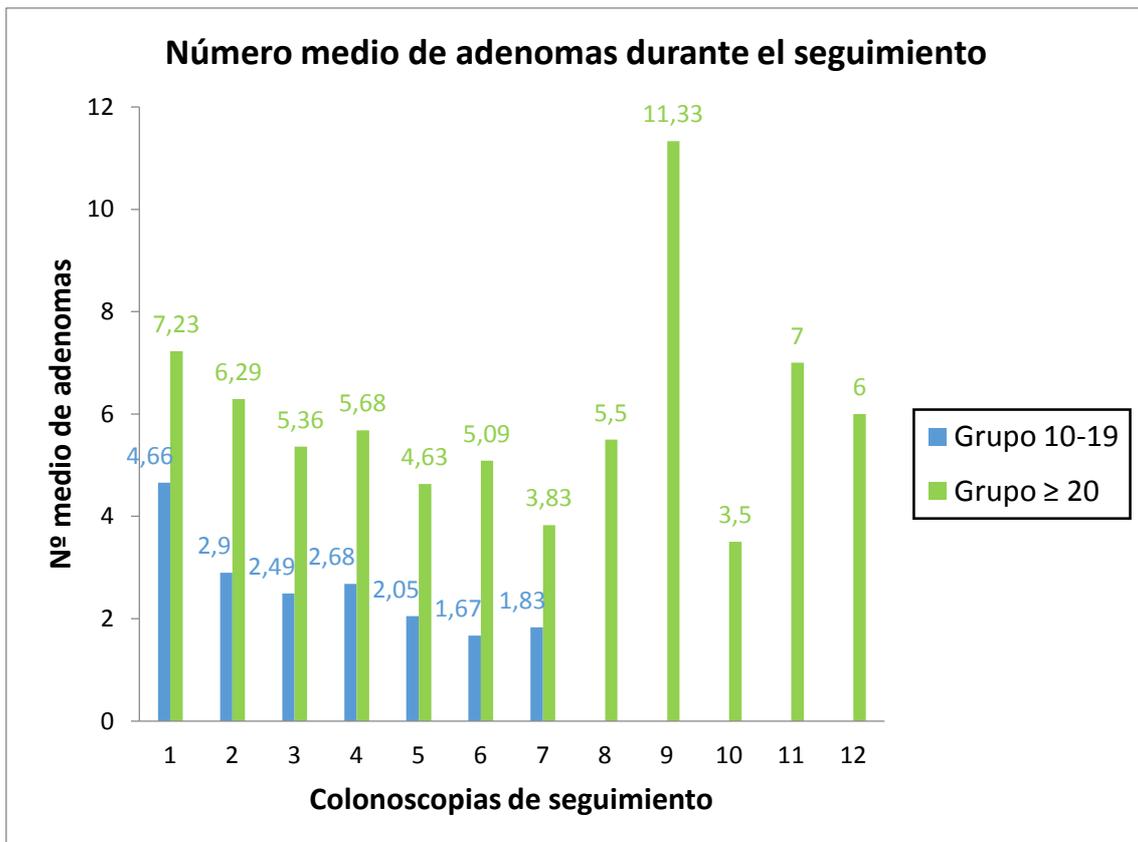
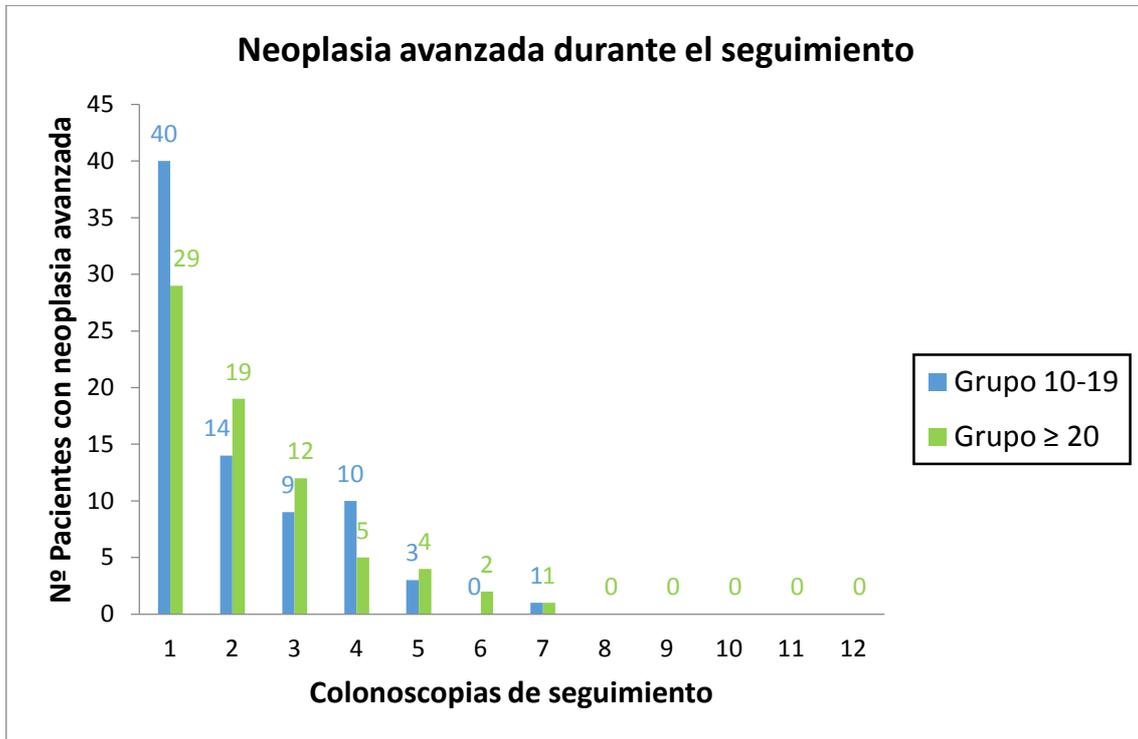


Tabla 1.

	≥ 10 ADENOMAS	10-19 ADENOMAS	≥ 20 ADENOMAS
	n= 199	n=124	n=75
Edad (media ± DS)	72,16 ± 10,05	72,66 ± 8,6	71,33 ± 12,09
Sexo (n-(%) -)			
Varón	143 (71,9)	88 (71,0)	55 (73,3)
Fumador (n-(%) -)			
Sí	48 (24,1)	33 (26,6)	15 (20,0)
Ex-fumador	78 (39,2)	49 (39,5)	29 (38,7)
Consumo de alcohol (n-(%) -)			
Sí	91 (45,7)	55 (44,4)	36 (48,0)
Ex-bebedor	4 (2,0)	1 (0,8)	3 (4,0)
IMC (media ± DS)	31,88 ± 4,06	31,76 ± 3,87	32,07 ± 4,38
AFPG CCR (n-(%) -)	48 (24,1)	32 (25,8)	16 (21,3)
Número AFPG CCR (n-(%) -)			
1	38 (79,16)	26 (81,25)	12 (75)
2	8 (16,6)	4 (12,5)	4 (25)
3	1 (2,08)	1 (3,12)	0 (0,0)
4	1 (2,08)	1 (3,12)	0 (0,0)
AFPG < 50 años (n-(%) -)	9 (21,4)	6 (23,1)	3 (18,8)
AFSG CCR (n-(%) -)	13 (6,5)	8 (6,5)	5 (6,7)
AF > 10 pólipos (n-(%) -)	5 (2,5)	1 (0,8)	4 (5,3)
Criterios de Amsterdam I (n-(%) -)	5 (2,5)	4 (3,2)	1 (1,3)
Criterios de Amsterdam II (n-(%) -)	9 (4,5)	8 (6,5)	1 (1,3)
Criterios de Bethesda (n-(%) -)	12 (6,0)	9 (7,3)	3 (4,0)
Antecedente personal neoplásico (n-(%) -)			
Tumores de ampolla de vater	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,6)
Cáncer de endometrio	2 (1,0)	1 (0,8)	1 (1,3)
Cáncer de laringe	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,3)
Neoplasia hematológica	2 (1,0)	1 (0,8)	1 (1,3)
Cáncer de mama	3 (1,5)	1 (0,8)	2 (2,7)
Tumor neuroendocrino gástrico	1 (0,5)	1 (0,8)	0 (0,0)
Tumor neuroendocrino pancreático	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,3)
Cáncer de páncreas	1 (0,5)	1 (0,8)	0 (0,0)
Cáncer de próstata	14 (7,0)	7 (5,6)	7 (9,3)
Neoplasia pulmonar	3 (1,5)	3 (2,4)	0 (0,0)
Cáncer testicular	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,3)
Cáncer renal	1 (0,5)	1 (0,8)	0 (0,0)
Sarcoma de Kaposi	1 (0,5)	1 (0,8)	0 (0,0)
Cáncer de tiroides	3 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,3)

Cáncer de vejiga 1 (0,5) 0 (0,0) 1 (1,3)

AF, antecedente familiar; AFIG, antecedente familiar de primer grado; AFSG, antecedente familiar de segundo grado; CCR, cáncer colorrectal; DS, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal.

Tabla 2.

	10-19 ADENOMAS n=124	≥ 20 ADENOMAS n=75
Número de adenomas acumulados (media ± DS)	13,82 ± 2,94	33,51 ± 25,46
Número total de lesiones serradas acumuladas (media ± DS)	1,90 ± 3,57	3,00 ± 6,29
Número de colonoscopias para el diagnóstico (media ± DS)		
De 10 adenomas	2,54 ± 1,33	2,13 ± 1,11
De 20 adenomas		3,69 ± 1,76
Tiempo hasta el diagnóstico, meses (media ± DS)	23,71 ± 33,08	17,33 ± 29,03
CCR (n-(%)-)	31 (25,0)	17 (22,7)
Colonoscopia basal	28 (90,3)	15 (88,2)
Colonoscopia de seguimiento	3(9,7)	2 (11,8)
Localización (n-(%)-)		
Colon derecho	8 (25,8)	5 (29,4)
Colon izquierdo	17 (54,8)	8 (47,1)
Recto	4 (12,9)	3 (17,6)
Sincrónico	2 (6,5)	1 (1,3)
Estadio TNM (n-(%)-)		
1	9 (29,0)	6 (35,3)
2	10 (32,3)	7 (41,2)
3	11 (35,5)	2 (11,8)
4	1 (3,2)	1 (5,9)
Colonoscopias de seguimiento (media ± DS)	2,53 ± 1,90	4,41 ± 2,33
Tiempo medio entre colonoscopias de seguimiento, meses (media ± DS)	13,68 ± 12,29	12,24 ± 5,79

DS, desviación estándar; CCR, cáncer colorrectal.

Tabla 3.

	10-19 ADENOMAS n=124	≥ 20 ADENOMAS n=75
Gastroscopia (n-(%) -)	42 (66,1)	47 (62,7)
<i>H. pylori</i> (n-(%) -)		
Positivo	8 (6,5)	8 (10,8)
No investigado	96 (77,4)	50 (67,6)
Pólipos gástricos (n-(%) -)	7 (16,2)	9 (19,2)
Pólipos duodenales (n-(%) -)	2 (4,7)	3 (6,7)

Tabla Suplementaria 1.

Sociedad	Recomendación
American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genety Counselors, 2015 ¹³	Pacientes con CCR con ≥ 10 adenomas colorrectales acumulados.
American Society of Clinical Oncology, 2015 ¹⁴	Pacientes con adenomas colorrectales múltiples (10) deben ser considerados para el estudio de mutaciones germinal en <i>APC/MUTYH</i> .
NCCN Guidelines 2019 ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Historia personal de ≥ 20 adenomas acumulados. • Historia personal 11-20 adenomas o criterio 1-3 SPS con algún adenoma, si existe historia personal de: tumor desmoide, hepatoblastoma, cáncer papilar de tiroides o hipertrofia del epitelio pigmentario.
AEG/SEMFYC 2019 ⁴	<p>Se sugiere realización de panel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 20 adenomas colorrectales en un individuo, independientemente de la edad. • ≥ 10 adenomas colorrectales antes de los 40 años. • ≥ 10 adenomas cuando existe un antecedente personal o familiar de CCR antes de los 60 años y/o • ≥ 10 adenomas cuando existe un antecedente familiar de poliposis adenomatosa atenuada.
British Society of Gastroenterology, United Kingdom Cancer Genetics Group, Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2019 ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes < 60 años con ≥ 10 adenomas acumulados; • Pacientes ≥ 60 años con un total acumulado de: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 20 adenomas, o • ≥ 10 adenomas y un antecedente familiar de CCR o poliposis.
ACG Clinical Guideline, 2020 ¹²	Pacientes con historia de ≥ 10 adenomas en una colonoscopia única o ≥ 20 adenomas acumulados.

CCR, cáncer colorrectal; SPS, síndrome de poliposis serrada.

Tabla Suplementaria 2.

	GEN	MUTACIÓN	ESTADO	SIGNIFICADO
Caso 1	<i>ATM</i>	c.7375C>G (p.Arg2459Gly)	Heterocigosis	VSI
Caso 2	<i>MUTYH</i>	c.1187G>A (p.Gly396Asp)	Homocigosis	Patogénica
Caso 3	<i>APC</i>	c.3920T>A (p.Ile1307Lys)	Heterocigosis	VSI
Caso 4	<i>MSH2</i>	c.435T>G (p.Ile145Met)	Heterocigosis	VSI
Caso 5	<i>MSH3</i>	c.2732T>G (p.Leu911Trp)	Heterocigosis	VSI
Caso 6	<i>CHEK2</i>	c.11414A>G (p.Met381Val)	Heterocigosis	VSI
Caso 7	<i>APC</i>	c.3386T>C (p.Leu1129Ser)	Heterocigosis	Benigna
	<i>APC</i>	c.5465T>A (p.Val1822Asp)	Homocigosis	Benigna
	<i>MUTYH</i>	c.1014G>C (p.Gln338His)	Heterocigosis	Benigna
Caso 8	<i>POLE</i>	c.2089C>A (p.Pro697Thr)	Heterocigosis	VSI
	<i>MLH3</i>	c.666G>C (p.Lys222Asn)	Heterocigosis	VSI
	<i>NTHL1</i>	c.274C>T (p.Arg92Cys)	Homocigosis	VSI
Caso 9	<i>APC</i>	c.8434A>G (p.Asn2812Asp)	Heterocigosis	VSI
Caso 10	<i>APC</i>	c.7406C>G (p.Ser2469Cys)	Heterocigosis	VSI
Caso 11	<i>MUTYH</i>	c.64G>A (p.Val22Met)	Heterocigosis	Probablemente patogénica
Caso 12	<i>MUTYH</i>	c.1187 G>A (p.Gly396Asp)	Heterocigosis	Patogénica
	<i>MUTYH</i>	c.389-1 G>C	Heterocigosis	Patogénica
Caso 13	<i>APC</i>	c.5465T>A (p. Val1822Asp)	Homocigosis	Benigna
	<i>MUTYH</i>	c.1014G>C (p.Gln338His)	Heterocigosis	Benigna
Caso 14	<i>MUTYH</i>	c.1187G>A (pGly396Asp)	Homocigosis	Patogénica
Caso 15	<i>APC</i>	c.5465T>A (p.Asp1822Val)	Homocigosis	Probablemente patogénica
	<i>MUTYH</i>	c.1014G>C (p.Gln338His)	Heterocigosis	Probablemente patogénica
Caso 16	<i>ATM</i>	c.2289T>A (pPhe763Leu)	Heterocigosis	VSI
Caso 17	<i>PMS2</i>	c.934A>G (p.Tyr318Cys)	Heterocigosis	VSI
Caso 18	<i>CHEK2</i>	c.11414>G (p.Met381Val)	Heterocigosis	VSI
Caso 19	<i>MUTYH</i>	c.1276C>T (pArg426Cys)	Heterocigosis	VSI
	<i>MLH3</i>	c.3362T>C (pMet112Thr)	Heterocigosis	VSI

	<i>CHEK2</i>	c.1216c>T (p.Arg466Cys)	Homocigosis	VSI
Caso 20	<i>MLH1</i>	c.1208C>G (p.Pro403Arg)	Heterocigosis	VSI
Caso 21	<i>POLD1</i>	c.245C>T (p.Pro82Leu)	Heterocigosis	VSI
	<i>POLE</i>	c.6531+6G>T	Heterocigosis	VSI
Caso 22	<i>MUTYH</i>	c.1187G>A (p.Gly396Asp)	Homocigosis	Patogénica
				Probablemente patogénica
Caso 23	<i>APC</i>	c.2868C>A (p.Tyr956Ter)	Heterocigosis	Probablemente patogénica
Caso 24	<i>POLD1</i>	c.80A>T (p.Asp27Val)	Heterocigosis	VSI
Caso 25	<i>MUTYH</i>	c.536A>G (p.Tyr179Cys)	Heterocigosis	Patogénica
	<i>MUTYH</i>	c.568G>T (p.Ala190Ser)	Heterocigosis	VSI
Caso 26	<i>ATM</i>	c.295A>G (p.Ser99Gly)	Heterocigosis	VSI
Caso 27	<i>APC</i>	c.4310A>G (p.Lys1437Arg)	Heterocigosis	VSI
Caso 28	<i>POLD1</i>	c.2052G>C (p.Gln684His)	Heterocigosis	VSI
Caso 29	<i>POLD1</i>	c.8836G>A (p.Val295Met)	Heterocigosis	VSI
Caso 30	<i>APC</i>	c.4310A>G (p.Lys1437Arg)	Heterocigosis	VSI
Caso 31	<i>APC</i>	c.6857C>T (p.Ala2286Val)	Heterocigosis	VSI
Caso 32	<i>POLD1</i>	c.455C>T (p.Ala152Val)	Heterocigosis	VSI
Caso 33	<i>APC</i>	c.3920T>A (p.Ile1307Lys)	Heterocigosis	VSI
Caso 34	<i>MUTYH</i>	c.1187G>A (p.Gly396Asp)	Heterocigosis	Patogénica
Caso 35	<i>APC</i>	c.5224C>T (p.Arg1472Cys)	Heterocigosis	VSI
Caso 36	<i>MUTYH</i>	c.667A>G (p.Ile223Val)	Heterocigosis	VSI
Caso 37	<i>APC</i>	c.3920T>A (p.Ile1307Lys)	Heterocigosis	VSI

VSI, variante de significado incierto.