

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA**



TESIS DOCTORAL

**Optimización del rendimiento del estudio genético en
pacientes con sospecha de síndromes polipósicos hereditarios**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Natalia María García Simón

DIRIGIDA POR

Atocha Romero Alfonso

Madrid

© Natalia María García Simón, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DEL ESTUDIO GENÉTICO
EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROMES POLIPÓSICOS
HEREDITARIOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Natalia María García Simón

DIRECTORA

Atocha Romero Alfonso

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

PROGRAMA DOCTORADO EN BIOQUÍMICA, BIOLOGÍA MOLECULAR Y
BIOMEDICINA



TESIS DOCTORAL

**OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DEL ESTUDIO GENÉTICO EN PACIENTES
CON SOSPECHA DE SÍNDROMES POLIPÓSICOS HEREDITARIOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Natalia María García Simón

DIRECTORA

Atocha Romero Alfonso

Madrid, 2025

A mis padres

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	I
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	III
LISTA DE FIGURAS.....	V
LISTA DE TABLAS.....	VII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	XI
INTRODUCCIÓN.....	1
1. Epidemiología	3
2. Fisiología.....	4
3. Carcinogénesis y etiología del cáncer colorrectal	5
3.1. Vías moleculares de carcinogénesis	8
4. Diagnóstico del cáncer colorrectal	13
5. Cribado del cáncer colorrectal	14
5.1. Riesgo medio.....	15
5.2. Riesgo alto.....	16
6. Pólipos	16
6.1. Pólipos adenomatosos	17
6.2. Pólipos serrados.....	18
6.3. Pólipos hamartomatosos	18
6.4. Pólipos inflamatorios.....	19
7. Síndromes polipósicos hereditarios	19
7.1. Poliposis Adenomatosa Familiar	19
7.2. Poliposis Asociada a <i>MUTYH</i>	21
7.3. Otros síndromes adenomatosos.....	23
7.3.1. Poliposis asociada a la corrección de errores de la polimerasa	23
7.3.2. Poliposis asociada a <i>NTHL1</i>	24
7.3.3. Poliposis asociada a <i>AXIN2</i>	24
7.4. Síndromes polipósicos hamartomatosos	24
7.4.1. Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ).....	25
7.4.2. Síndrome de poliposis juvenil.....	25
7.4.3. Síndromes tumorales hamartomatosos asociados a PTEN (STHP)	26

7.5. Síndrome de poliposis serrada	26
7.6. Síndrome de poliposis mixta hereditaria	27
7.7. Diagnóstico	27
7.8. Seguimiento	30
7.8.1. Poliposis Adenomatosa Familiar	30
7.8.2. Poliposis asociada a <i>MUTYH</i>	31
7.8.3. Otros síndromes adenomatosos	31
7.8.4. Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)	32
7.8.5. Síndrome de Poliposis Juvenil (SPJ)	32
7.8.6. Síndromes de tumores hamartomatosos asociados a PTEN (PHTS) ..	33
7.8.7. Síndrome poliposis mixta y serrada	33
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	35
MATERIAL Y MÉTODOS	39
1. Pacientes	41
2. Colonoscopias	41
3. Estudio histológico	42
4. Estudio genético	43
4.1. Adquisición de muestras	43
4.2. Extracción y cuantificación del ADN	43
4.3. Análisis genético	43
4.4. Evaluación de los resultados genéticos	52
4.5. Análisis tríó	53
5. Calculadora	55
5.1. Estudio comparativos	56
5.2. Cohorte de validación externa	57
6. Estadística	58
RESULTADOS	61
1. Estudio descriptivo	63
1.1. Poliposis adenomatosas	63
1.2. Poliposis hamartomatosas	65
1.3. Poliposis adenomatosa atenuadas	70
1.3.1. Descripción casos positivos	71
1.3.2. Descripción casos negativos	79

2. Desarrollo del modelo de probabilidad.....	81
2.1. Estudios comparativos.....	81
2.1.1. Edad.....	82
2.1.2. Histología de pólipos y número de adenomas.....	84
2.1.3. Tabaquismo.....	86
2.2. Elaboración del modelo.....	87
2.2.1. Validación interna.....	88
2.2.2. Validación externa.....	89
2.3. Acceso.....	91
DISCUSIÓN.....	95
CONCLUSIONES.....	111
BIBLIOGRAFÍA.....	115
ANEXOS.....	147
ANEXO 1. Comité ético.....	149
ANEXO 2. Árboles genéticos Poliposis Adenomatosa.....	153
ANEXO 3. Árboles genéticos Poliposis Adenomatosa atenuada.....	157
ANEXO 4. Publicaciones.....	165

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a mi directora, la Dra. Atocha Romero, por su tiempo y dedicación, por todo lo que me ha enseñado a lo largo de este proceso y por brindarme la oportunidad de crecer profesionalmente. Asimismo extiendo mi gratitud a la Dra. Pilar Iniesta Serrano por su compromiso y labor como tutora. Gracias al Dr. Mariano Provencio por brindarme la oportunidad de formar parte del Instituto de Investigación Segovia Arana y de su equipo. Toda la labor realizada durante estos años, sumado a los retos y aprendizajes que nos esperan en el futuro, son de un valor inestimable y muy enriquecedores. Me gustaría incluir aquí a todo el equipo del Instituto, en especial a Ana Royuela, Jesús Rey y Luz Pérez que han formado parte activa en el desarrollo de esta tesis. Tampoco quisiera olvidar mencionar de igual manera al Servicio de Digestivo y al de Oncología Médica del Hospital Puerta de Hierro, y en concreto a la Dra. Fátima Valentín del Servicio de Digestivo, al Dr. Antonio Sánchez y a la enfermera Laura Quiñonero del Servicio de Oncología Médica cuya disposición a resolver todas mis dudas, así como su orientación y colaboración, ha facilitado esta investigación. También han sido esenciales las aportaciones de la Dra. Montserrat de Miguel y la Dra. Beatriz Hidalgo, junto con su equipo, del Instituto de investigación Sanitaria y del Laboratorio de cáncer hereditario del Hospital 12 de Octubre, y la Dra. Luisa Adán del Hospital Universitario Infanta Leonor. Agradecer a los pacientes y sus familiares que son la base de esta investigación.

Por otro lado, me gustaría también mencionar a mis compañeros de laboratorio: Pilar, Patricia, Lucía, Alejandro, Roberto, Cristina, Sandra, Beatriz y Leonor por su apoyo y compañía que me han ayudado a superar todos los baches y seguir adelante. Sobre todo, gracias por los buenos momentos que han hecho que lo haga siempre con una sonrisa.

A mis compañeros del Laboratorio de Bioquímica del Hospital Puerta de Hierro, técnicas, técnicos, residentes, adjuntas y adjuntos, que me han acompañado durante toda la residencia, cuando inicié esta tesis, y después.

En el ámbito personal, agradecer a mis amigos por acogerme, por las divertidas, interesantes, constructivas y eternas conversaciones, por los juegos de mesa, por la música y por los buenos ratos que me han dado el respiro que necesitaba.

Y a Raquel, baste decir: gracias por estar siempre.

Por último, pero no menos importante, sino todo lo contrario, agradecer a toda mi familia. Es imposible nombrarlos a todos pero quisiera hacer mención especial a mis padres, Paloma y Carlos, y a mi hermano, Javier, por quererme, por cuidarme, por aguantarme los días que no me aguantó ni yo (que no son pocos), por enseñarme a caer y volverme a levantar, a no rendirme nunca. Por estar a mi lado. Sin vosotros no hubiera llegado hasta aquí. Gracias.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A: adenina

AT: adenoma tubular

ATV: adenoma túbulo-veloso

AV: adenoma veloso

AUC: área bajo la curva

BER: reparación por escisión de bases

CAM: comunidad de Madrid

C: citosina

CCR: cáncer colorrectal

Dx: diagnóstico

EG: estudio genético

FHIC: fenotipo hipermetilador del islote CpG

G: guanina

Hb: hemoglobina

HNPCC: cáncer hereditario no polipósico

IC: inestabilidad cromosómica

IC95%. Intervalo de confianza 95%

IGV: *Integrative Genomic Viewer*

IMS: inestabilidad de microsatélites

LOH: pérdida de heterocigosidad

MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos

MMR: *mismatch repair*

P: patogénico

P25: percentil 25

P75: percentil 75

PAF: poliposis adenomatosa familiar

PAFA: poliposis adenomatosa familiar atenuada

PAM: poliposis asociada al gen *MUTYH*

pb: pares de bases

PH: pólipo hiperplásico

PHa: pólipo hamartomatoso

PP: probablemente patogénico

PPAP: poliposis asociada a la corrección de errores de la polimerasa

PS: pólipo serrado

OMS: organización mundial de la salud

OR: *odds ratio*

SD: sin datos

SPH: síndrome polipósico hereditario

SPJ: síndrome de Peutz-Jeghers

T: timina

wt: *wild type*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de tumores a nivel nacional en el año 2022	3
Figura 2. Estimación de la incidencia de cáncer en España desglosada por sexo..	3
Figura 3. Fisiología del intestino grueso	5
Figura 4. Rasgos o <i>hallmarks</i> de cáncer	6
Figura 5. Causas de desarrollo de CCR.....	7
Figura 6. Vía de carcinogénesis en el desarrollo del cáncer colorrectal.....	9
Figura 7. Ruta de señalización Wnt/ β -catenina	10
Figura 8. Algoritmo de decisión para el cribado de pacientes de alto riesgo de CCR con parientes afectados	16
Figura 9. Histología de pólipos adenomatosos.....	17
Figura 10. Emparejamientos erróneos de pares de bases.	21
Figura 11. Características de los principales síndromes de poliposis hereditarios .	26
Figura 12. Proporción de pólipos adenomatosos en función de la edad, separado por sexo y etnia	28
Figura 13. Estructura final de fragmento de librería.....	45
Figura 14. Ejemplo de una electroforesis de una muestra.....	46
Figura 15. Proceso de secuenciación por síntesis	47
Figura 16. Esquemas de condiciones de reacción de: A) PCR y B) secuenciación, utilizados en el estudio.	51
Figura 17. Ejemplo de lectura de secuenciación Sanger por cromatograma.....	51
Figura 18. Visualización por IGV. Mutaciones en heterocigosis en distinto alelo (arriba) y en el mismo alelo (abajo)	53
Figura 19. Árbol genealógico de la paciente diagnosticada de Síndrome de Peutz-Jeghers.....	66

Figura 20. Árbol genealógico del paciente diagnosticado de Síndrome de Poliposis Juvenil	66
Figura 21. Gastroscopia realizada al paciente.....	67
Figura 22. Comparación entre cromatogramas de los resultados de mutación c.386A>C en <i>SADM4</i> entre el paciente (caso índice) y los padres biológicos.	69
Figura 23. Cromatograma de secuenciación Sanger de zona adenocarcinoma (arriba) y zona pólipo hiperplásico (abajo).....	69
Figura 24. Distribución de pacientes en el grupo negativo y positivo.	71
Figura 25. Indicaciones de colonoscopia de los pacientes negativos.....	80
Figura 26. Diagrama de caja y bigotes para la comparación de la edad al test genético entre positivos y negativos.....	83
Figura 27. Comparación de la edad (por décadas de años) a la cual se realizó el estudio genético.	83
Figura 28. Comparación de pólipos.....	85
Figura 29. Curva ROC para la probabilidad de tener un test genético positivo	88
Figura 30. Curvas ROC resultantes tras aplicación del modelo a los datos obtenidos en la validación externa.....	91
Figura 31. Plataforma online para introducir las variables independientes del modelo matemático (edad y número de adenomas) para calcular la probabilidad de obtener un resultado positivo en el test genético.....	92

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Relación de Q-score con la exactitud de secuenciación	44
Tabla 2. Especificaciones de calidad de diez carreras incluidas en el estudio	48
Tabla 3. Características genéticas de los pacientes del grupo positivo	72
Tabla 4. Características de los pacientes para los grupos positivo y negativo	82
Tabla 5. Contaje de pólipos según histología en positivos y negativos.	86
Tabla 6. Características de los pacientes del centro de estudio (Puerta de Hierro) y de los centros de validación externa (12 de Octubre e Infanta Leonor).	89
Tabla 7. Resultados del rendimiento de la validación externa	90

RESUMEN

OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DEL ESTUDIO GENÉTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROMES POLIPÓSICOS HEREDITARIOS

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer con mayor mortalidad a nivel mundial y el primero en incidencia en nuestro país. Aunque la mayoría de casos son de carácter esporádico, influenciados por factores ambientales, existe un 5% que se asocia a factores genéticos. Entre ellos, los síndromes de poliposis hereditaria (SPH) son la segunda causa más frecuente después del síndrome de Lynch. Estos síndromes varían según del tipo y número de pólipos, siendo lo más comunes aquellos que involucran la aparición de adenomas, entre los que se encuentran principalmente: Poliposis Adenomatosa Familiar (desarrollo de más de 100 adenomas), Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada y Poliposis Asociada a *MUTYH* (menos de 100 adenomas). Los genes *APC* y *MUTYH* son los más frecuentes en estas entidades, aunque también se han identificado otros genes de menor incidencia como *POLE*, *POLD1*, *AXIN2* y *NTHL1*. En cuanto a poliposis no adenomatosas, se encuentran los SPH con desarrollo de pólipos hamartomatosos relacionados con genes como *STK11*, *SAMD4* y *PTEN*.

A pesar de que el diagnóstico de SPH requiere estudios genéticos, la mayoría de casos de poliposis no tienen origen genético sino que están influenciados por factores ambientales, como la edad. Por esta razón, no resulta viable realizar estos estudios en todos los pacientes con poliposis. Para seleccionar a aquellos con mayor probabilidad de tener un componente genético, las diferentes guías recomiendan criterios de selección basados fundamentalmente en el tipo y número de pólipos.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el rendimiento de las pruebas genéticas en SPH utilizando los criterios de selección de la Comunidad de Madrid (CAM) por los que se rige nuestro centro, y desarrollar un modelo que lo optimizara para mejorar la atención en el sistema público de salud.

Los resultados mostraron que los pacientes que presentaban más de 100 adenomas o pólipos poco frecuentes como los hamartomatosos, tenían una alta tasa de positividad en las pruebas genéticas, gracias a los claros fenotipos y a los

antecedentes familiares, dada su herencia dominante. Los casos que presentaban fenotípico característico, pero no tenían antecedentes familiares, el análisis en trío demostró ser particularmente útil para detectar mutaciones *de novo*, ya que permitió realizar el estudio simultáneamente en el paciente y sus padres, ahorrando tiempo y recursos.

Por su parte, para las poliposis con menos de 100 adenomas, el rendimiento fue mucho menor debido al solapamiento de fenotípico entre pacientes con poliposis hereditaria y esporádica, lo que resultó en una baja tasa de resultados positivos. Esto evidenció la necesidad de desarrollar nuevas herramientas para una mejor selección de estos pacientes. Para ello, se compararon las características entre los casos de poliposis hereditaria y esporádica. En la cohorte de comparación, 13 (9,4%) pacientes tuvieron un resultado genético positivo, siendo más jóvenes (odds ratio [OR]: 0,91; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 0,86-0,96) y con más adenomas (OR: 1,08; IC del 95%: 1,04-1,13) que los casos negativos. Con estos datos, se generó una calculadora de probabilidad combinando el recuento de adenomas y la edad con el fin de seleccionar pacientes para estudio genético. El modelo fue validado tanto interna como externamente con buenos resultados. El modelo de regresión logística mostró un AUC de 0,92, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 58% al utilizar un punto de corte de probabilidad superior al 3,5%. Para la validación externa se utilizaron datos de pacientes anonimizados de dos hospitales de la región. Para esta cohorte externa, el modelo predijo correctamente 14 de los 16 casos positivos (88%). De los dos casos predichos como negativos, uno presentó una mutación en el gen *AXIN2* en heterocigosis, y el otro una mutación en homocigosis en el gen *NTHL1*. La evaluación del rendimiento del modelo en ambos hospitales arrojó valores de AUC de 0,81.

En resumen, distinguir entre poliposis adenomatosas atenuadas hereditarias y esporádicas basándose solo en el número de adenomas es complejo. En personas mayores, especialmente aquellas con pocos pólipos, la probabilidad de síndromes hereditarios es menor. Incorporar la edad como criterio para la derivación a pruebas genéticas tiene el potencial de refinar la selección de pacientes y mejorar la relación coste-efectividad. Para mutaciones *de novo*, el análisis en trío es la opción preferente.

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF GENETIC TESTING PERFORMANCE IN PATIENTS WITH SUSPECTED HEREDITARY POLYPOSIS SYNDROMES

Colorectal cancer (CRC) is the second deadliest cancer worldwide and the most common in our country. While most cases are sporadic, influenced by environmental factors, approximately 5% are linked to genetic factors. Among these, hereditary polyposis syndromes (HPS) are the second most common cause after Lynch syndrome. These syndromes vary depending on the type and number of polyps, with the most common being those involving the development of adenomas, among which are primarily: Familial Adenomatous Polyposis (development of more than 100 adenomas), Attenuated Familial Adenomatous Polyposis and MUTYH-Associated Polyposis (less than 100 adenomas). *APC* and *MUTYH* genes are most frequently involved with these conditions, although other genes with lower incidence, such as *POLE*, *POLD1*, *AXIN2*, and *NTHL1*, have also been identified. Regarding non-adenomatous polyposis, there are the HPS characterized by the development of hamartomatous polyps related to genes like *STK11*, *SMAD4* and *PTEN*.

Although the diagnosis of hereditary polyposis requires genetic studies, the formation of polyps does not always have a genetic origin. In most cases, it is influenced by environmental factors, such as age. For this reason, it is not feasible to perform these studies on all patients with polyposis. To select those with a higher likelihood of having a genetic component, different guidelines recommend selection criteria primarily based on the type and number of polyps.

The main objective of this study was to assess the performance of genetic testing in HPS using the selection criteria of the Community of Madrid, which our centre follows, and to develop a model to optimize this yield to improve medical care in the public healthcare system.

The results showed that patients with more than 100 adenomas or rare polyps, such as hamartomatous polyps, had a high positivity rate in genetic testing, due to their specific phenotype and family history given the dominant inheritance of these type of

syndromes. In cases with a characteristic phenotype but no family history, trio analysis proved useful for detecting *de novo* mutations, as it allowed simultaneous testing of the patient and their biological parents, saving time and resources.

However, for adenomatous polyposis with less than 100 adenomas, the performance was much lower due to overlapping phenotype between patients with hereditary and sporadic polyposis, leading to a low rate of positive results. This highlighted the need to develop new tools for better patient selection. To address this, characteristics of both types of polyposis were compared between patients with hereditary and sporadic polyposis. In the comparison cohort, 13 (9.4%) patients had a positive genetic result. These patients were younger (odds ratio [OR]: 0.91; 95% confidence interval [95% CI]: 0.86-0.96) and had more adenomas (OR: 1.08; 95% CI: 1.04-1.13) than those with negative results. Based on this data, a probability calculator was created by combining adenoma count and age to select patients for genetic testing. The model was validated both internally and externally with good results. The logistic regression model showed an AUC of 0.92, with 100% sensitivity and 58% specificity when using a probability threshold above 3.5%. For external validation, anonymized patient data from two regional hospitals were used. In this external cohort, the model correctly predicted 14 out of 16 positive cases (88%). One of the cases predicted as negative exhibited a mutation in the *AXIN2* gene in heterozygosity, while the other showed a mutation in the *NTHL1* gene in homozygosity. Currently, both genes lack a clear clinical significance. The model's performance in both hospitals yielded AUC values of 0.81.

In summary, distinguishing between hereditary and sporadic attenuated adenomatous polyposis based solely on the number of adenomas is challenging. Older individuals, particularly those with few polyps, may have diminished chances of detecting hereditary syndromes. Incorporating age as a criterion for genetic testing referrals has the potential to refine patient selection and improve cost-effectiveness. For *de novo* mutations, trio analysis is the preferred option.



INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer con más incidencia en el mundo, por detrás del cáncer de mama y pulmón (**Figura 1**), y el segundo en mortalidad¹. A nivel nacional, es el cáncer más diagnosticado en la población general con una estimación de en torno a 40.000 casos nuevos al año². En cuanto a la prevalencia a los 5 años, a nivel mundial se encuentra en segunda posición tras el cáncer de mama, mientras que en España se encuentra en tercera posición, tras el de mama y próstata¹.

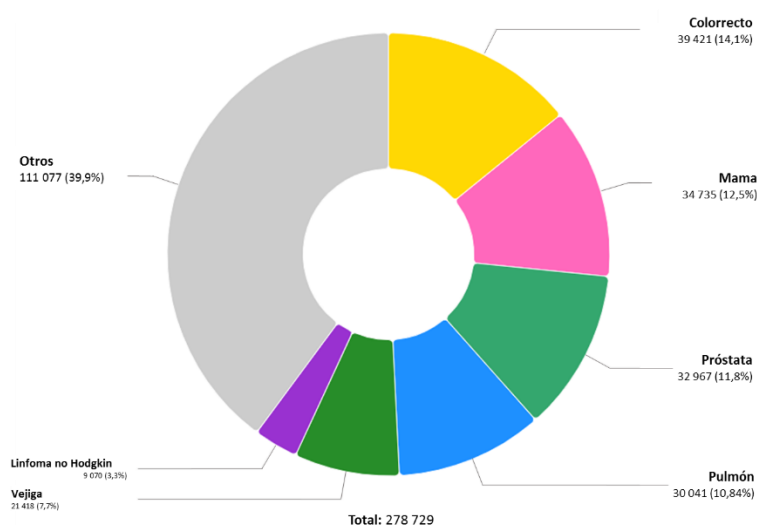


Figura 1. Incidencia de tumores a nivel nacional en el año 2022. Adaptado de Globocan³

Si desglosamos los datos de incidencia por sexo, a nivel nacional el CCR ocupa el segundo puesto en ambos sexos después del cáncer de mama en mujeres y de próstata en varones (**Figura 2**)⁴.

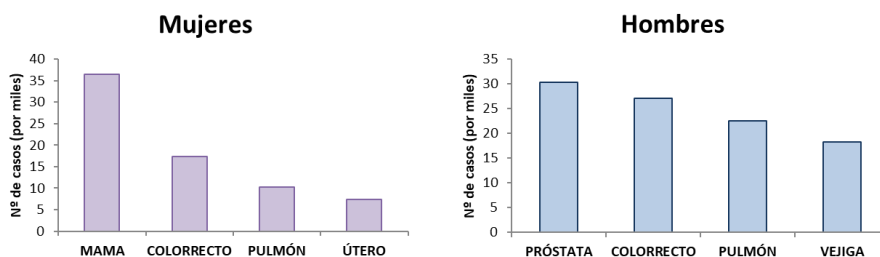


Figura 2. Estimación de la incidencia de cáncer en España desglosada por sexo.

Respecto a la mortalidad, tanto a nivel global como nacional, el CCR representa la segunda causa de muerte tras el cáncer de pulmón¹. Dentro de nuestro país, en varones se sitúa por detrás del cáncer de pulmón, y en mujeres el tercero después del cáncer de mama y pulmón, siendo responsable de más de 11.000 muertes en el año 2022^{2,5}.

Si miramos hacia el futuro, según los datos del proyecto GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*) se estima que, en los próximos 25 años, la incidencia de cáncer aumente un 77%, que de continuar con la misma distribución actual, supondría un aumento de hasta un 4% de casos CCR por año³. Por todo ello, nos encontramos ante un grave problema de salud pública donde es prioritario el desarrollo y mejora de estrategias de detección y prevención. Por otro lado, del conjunto de todos los tipos de tumores, el CCR cuenta con la ventaja de poder ser detectado precozmente lo cual permite un diagnóstico y tratamiento temprano que se traduce en un aumento de la supervivencia³.

2. Fisiología

El intestino grueso es la porción final del tracto gastrointestinal comenzando en la válvula ileocecal, punto de unión con el intestino delgado, y finalizando en el ano. No tiene función de digestión, si no que se encarga de absorber agua, vitaminas, sal y ácidos grasos de cadena corta, eliminar productos de desecho y acción bacteriana sobre el quimo⁶.

Fisiológicamente se caracteriza por una longitud de 1,5 metros y puede dividirse en ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoide o sigma y recto. La pared intestinal está constituida por 4 capas, de más externa a más interna: mucosa, submucosa, muscular, subserosa y serosa (**Figura 3**)⁷.

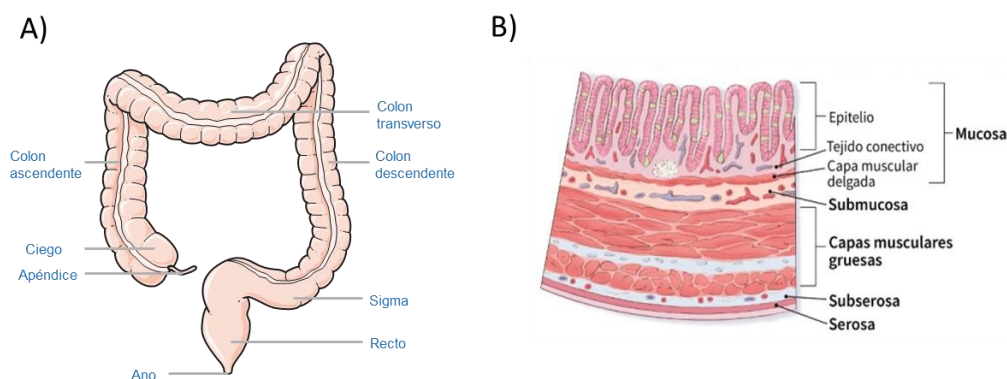


Figura 3. Fisiología del intestino grueso. (A) Secciones del colon, creado con BioRender⁸; (B) Capas del colon, adaptado de *American Cancer Society*⁹.

El intestino grueso no tiene vellosidades, pero sí invaginaciones en la capa mucosa de la superficie epitelial formando glándulas mucosas tubulares denominadas criptas colónicas, criptas de Lieberkühn o glándulas de Lieberkühn ricas en células caliciformes⁶. Su función principal es la secreción de moco, que protege y lubrica las paredes del intestino grueso. Este proceso implica un recambio celular continuo, que se inicia en la base de las criptas, donde se encuentran las células madre. Estas células madre maduran hasta convertirse en células diferenciadas, que luego se desplazan hacia el lumen del intestino grueso¹⁰.

3. Carcinogénesis y etiología del cáncer colorrectal

El proceso de carcinogénesis del CCR sigue los mismos mecanismos que cualquier otro tipo de cáncer: las células normales sufren cambios que las llevan a una proliferación descontrolada, lo que deriva en un proceso neoplásico. La aparición del cáncer no es inmediata, sino que las células y tejidos van cambiando y evolucionando hasta llegar a las formas más avanzadas del cáncer. En el caso de los tumores sólidos, como el CCR, primero se produce una hiperplasia (aumento de la tasa de crecimiento celular) pero manteniendo una apariencia celular normal. Cuando las células pasan a ser anormales, entonces se habla de displasia. Estas dos etapas iniciales son reversibles y se describen como pre-cancerosas, es decir, preceden a la aparición del cáncer y no se consideran como tal. A medida que aumenta el número de estas células anormales, pierden su funcionalidad normal y adquieren nuevas capacidades. En este punto, surge lo que se denomina carcinoma

in situ, que se encuentra delimitado a la zona original del cambio sin afectar otras áreas. Cuando las células cancerosas invaden otros tejidos, ya sea por expansión local o por diseminación a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático, se produce la metástasis¹¹. Para el desarrollo de estas fases hasta el desarrollo del cáncer, se requiere la sinergia de varios mecanismos (conocidos por su término inglés *hallmarks*) (**Figura 4**) cuyo fin, en suma, es promover la proliferación de célula tumoral y evitar su muerte^{12,13}.

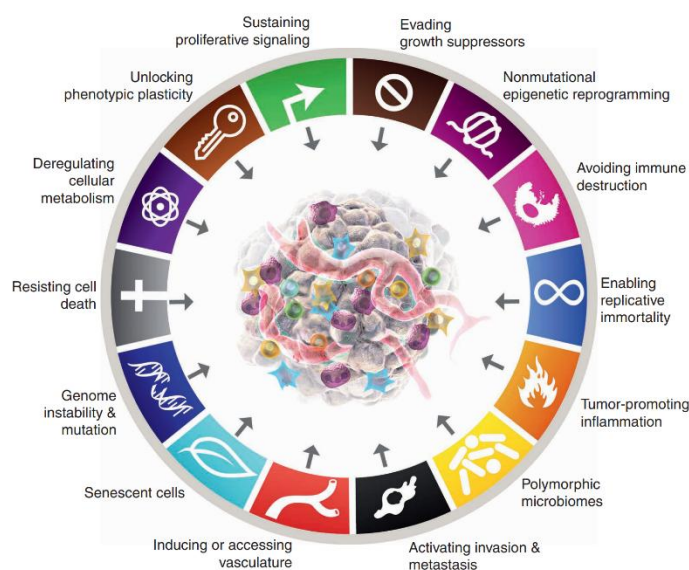


Figura 4. Rasgos o hallmarks de cáncer. Adaptado de Hanahan¹²

La etiología del cáncer colorrectal es amplia y aún no se conocen en profundidad todas las causas, pero sí están descritos factores de riesgo como la edad avanzada, la predisposición genética, dieta rica en grasas y pobre en frutas y verduras, hábitos tóxicos, obesidad o sedentarismo^{14,15}. La mayoría de los casos se dan por encima de los 45-50 años, aumentando la incidencia especialmente en las décadas de los 60 y 70 años de edad¹⁶⁻¹⁹. Atendiendo al origen, se puede realizar una clasificación genérica del CCR en: esporádico, familiar y hereditario²⁰.

En la mayoría de los casos (70-75% de los pacientes) el origen del CCR es esporádico. Estos casos se definen como neoplasias que aparecen de manera espontánea debido a la influencia de factores ambientales de riesgo mencionados anteriormente, sin contribución conocida de causas genéticas hereditarias²¹.

El cáncer familiar representa aproximadamente el 25% de los casos de CCR. Este término hace referencia a familias cuyos miembros presentan factores hereditarios que predisponen a un mayor riesgo de cáncer en comparación con la población general, aunque menor en comparación con los síndromes hereditarios. Sin embargo, esta predisposición no se explica por un único componente hereditario concreto, sino por la combinación de variantes genéticas y la exposición a factores de riesgo comunes, fenómeno que se conoce como agregación familiar^{22,23}.

El 5-10% restante de los casos de CCR corresponde a cáncer hereditario, donde los pacientes tienen antecedentes familiares con un componente genético definido. Esto significa que presentan una mutación germinal específica que aumenta su riesgo de desarrollar cáncer²⁴. A pesar de que se han descrito numerosas mutaciones involucradas en este tipo de cáncer, todavía existe una gran falta de conocimiento, ya que las descritas hasta el momento sólo explican un porcentaje muy bajo de los casos hereditarios²⁵. Dentro de este grupo de cánceres hereditarios, se puede hacer una subclasificación en dos grupos atendiendo a la presencia de pólipos, distinguiendo entre síndromes no polipósicos y síndromes polipósicos²⁶. En el primer caso se encuentra el Cáncer Hereditario No Polipósico (HNPCC de sus siglas en inglés, *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*) más conocido como síndrome de Lynch, principal responsable de los CCR hereditarios²⁷. El segundo grupo se compone de un conjunto variado de síndromes, dependiendo del tipo de pólipo desarrollado, siendo los más comunes la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA) y la Poliposis Asociada al gen *MUTYH* (MAP)^{24,28} (**Figura 5**).

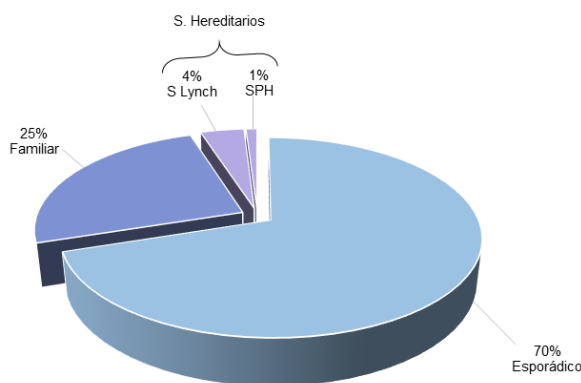


Figura 5. Causas de desarrollo de CCR. SPH: síndrome polipósico hereditario. Imagen de elaboración propia.

3.1. Vías moleculares de carcinogénesis

Los mecanismos moleculares del desarrollo de cáncer son múltiples y resultan de alteraciones en la expresión de genes implicados en los procesos de control, proliferación y diferenciación celular. Estas alteraciones pueden ocurrir a nivel genético, modificando directamente la configuración normal del gen mediante mutaciones puntuales, inserciones o deleciones de pares de bases o, incluso de cromosomas. También pueden ocurrir a nivel epigenético, donde no se afecta la secuencia gen directamente, sino que altera su expresión normal a través de metilaciones del ADN, cambios en las histonas o micro-ARNs.

Cada tipo de cáncer tiene su propio desarrollo molecular en base al tipo de células y tejidos que lo componen. En el caso del CCR, ya en 1990 Fearon y Vogelstein sugirieron un modelo de acumulación de mutaciones que se desarrollan por etapas convergiendo en la aparición del carcinoma²⁹. En los últimos años, gracias al desarrollo de técnicas moleculares y al aumento de las investigaciones, se han estudiado otras vías moleculares que explican el desarrollo de diferentes fenotipos de cáncer que no quedaban cubiertos por el primer modelo. Actualmente, se ha demostrado la existencia de distintos grupos de CCR en base a vías moleculares, de las cuales las más comunes son^{30,31}:

- Inestabilidad cromosómica o vía supresora
- Fenotipo de hipermetilador o vía serrada
- Inestabilidad de microsatélites o vía mutadora

Las dos primeras vías están implicadas en el desarrollo de síndromes polipósicos mientras que la última, la mutadora, explica la génesis de aquellos CCR sin presencia de pólipos, como el síndrome de Lynch. Desde un punto de vista de evolución del carcinoma, la vía supresora comienza como pólipo adenomatoso para concluir en un carcinoma, lo que se conoce también como vía de la poliposis adenomatosa, mientras que la vía serrada sigue un patrón de pólipo serrado derivando en carcinoma (**Figura 6**)³².

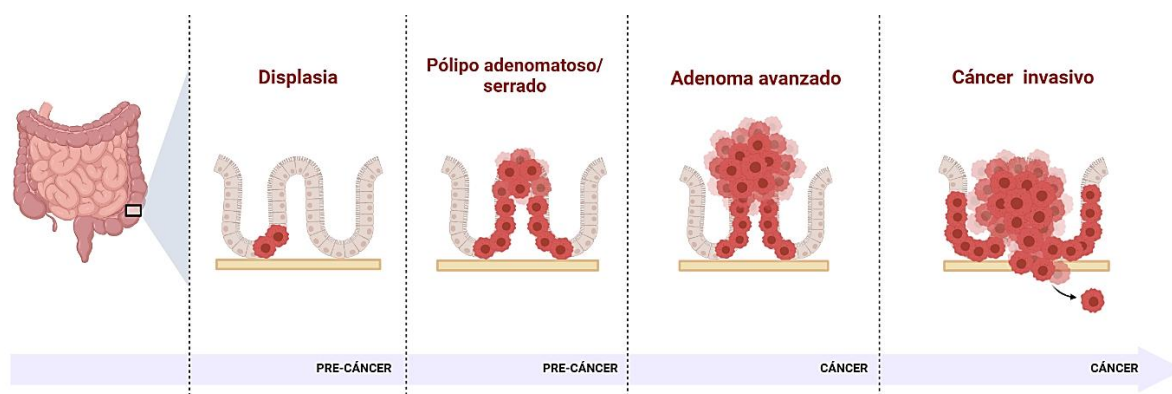


Figura 6. Vía de carcinogénesis en el desarrollo del cáncer colorrectal. Creado con BioRender⁸

Inestabilidad cromosómica (IC) o vía supresora

La inestabilidad cromosómica es la vía más común, y se caracteriza por la translocación, pérdida o ganancia de cromosomas que desemboca en aneuploidia, reordenamiento de cromosomas o pérdida de heterocigosidad (LOH, en inglés, *loss of heterozygosity*) en loci de genes supresores de tumores³³.

Como describieron Fearon y Vogelstein, esta alteración da lugar a una cascada de mutaciones en otros genes, tanto supresores de tumores como oncogenes, que culmina en la aparición del carcinoma²⁹. Según este modelo, la primera alteración que desencadena la secuencia ocurre en el gen supresor *APC* (*Adenomatous Poliposis Coli*), la cual puede presentarse de manera tanto esporádica como hereditaria. Tras esta primera alteración, sigue evolucionando el proceso de malignización donde se suceden mutaciones en el oncogén *KRAS*, en genes del cromosoma 18q (*DDC*, *SMAD2*, *SMAD4*) y en el gen supresor de tumores *TP53* que derivan finalmente en la aparición del cáncer^{5,34}.

El gen *APC* realiza funciones importantes, entre las que se encuentran la adhesión celular, mecanismos de reparación por escisión de bases (BER) y control del ciclo celular, pero su papel más destacado es como supresor de tumores. *APC* es un actor principal en la ruta de señalización Wnt/ β -catenina relevante para la homeostasis de los tejidos. Las cateninas son proteínas encargadas de procesos de adhesión celular y presentan distintos subtipos, entre ellos, la β -catenina. Cuando no se requiere más de su acción, se procede a su degradación que implica la coordinación entre la proteína Wnt y un complejo multiproteico. Este complejo está constituido por la

proteína APC unida a otras proteínas como GSK3 β y AXIN2, que se encargan de marcar a la β -catenina para que sea destruida por el proteasoma³⁵.

La proteína Wnt actúa en este proceso como inhibidor: si la proteína Wnt se une a su receptor situado en la membrana celular, secuestrará el complejo y no se realizará el proceso de señalización y, por tanto, no habrá degradación de β -catenina. De modo contrario, en ausencia de Wnt, el complejo queda libre e iniciará el proceso de degradación. Cuando ocurre una mutación en APC, el complejo no puede formarse, por lo que no se podrá llevar a cabo la degradación de la β -catenina. Esto lleva a una acumulación de ésta que acabará por infiltrarse en el núcleo celular. Allí, formará un complejo con otras moléculas que activará la expresión de genes relacionados con la proliferación y transformación celular (**Figura 7**)³⁶⁻³⁸. A partir de aquí, se genera una vía de inestabilidad cromosómica que conlleva a la mutación de otros genes como KRAS, DDC y TP53 que finalmente desencadena el carcinoma.

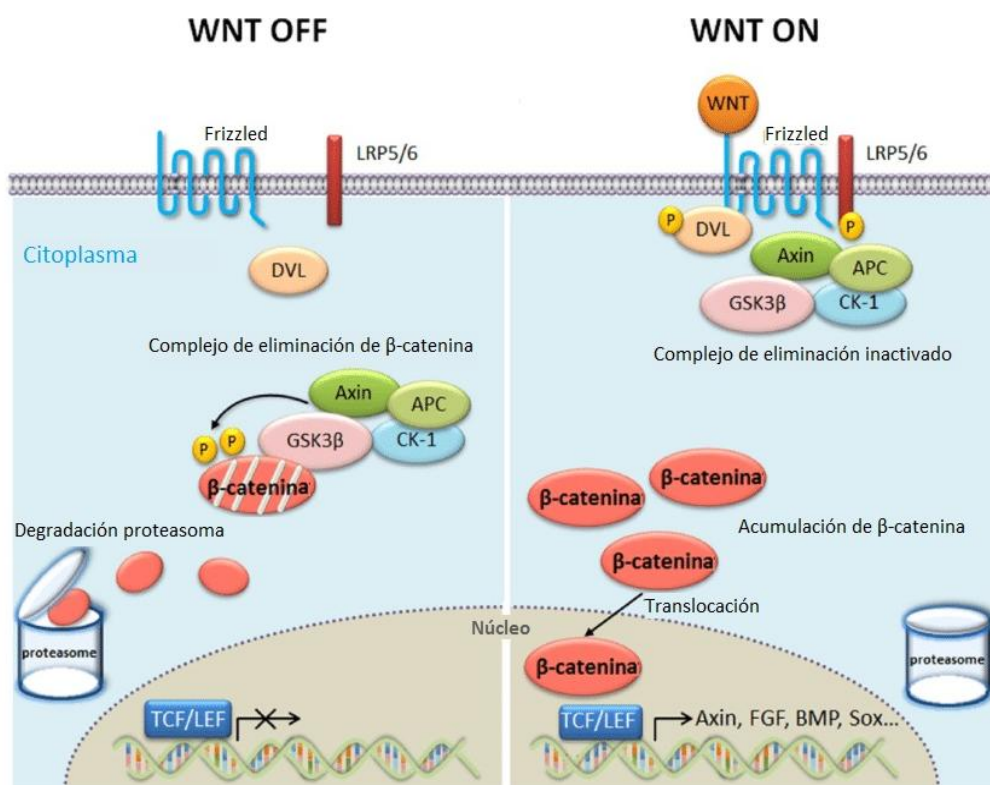


Figura 7. Ruta de señalización Wnt/ β -catenina. Adaptado de Ota et al³⁸

Fenotipo hipermetilador del islote CpG (FHIC) o vía serrada

En los últimos años, varias investigaciones se han llevado a cabo para dilucidar la evolución desde la lesión serrada precursora hasta el desarrollo de CCR. No obstante, los resultados son todavía demasiado dispares para concretar una respuesta definitiva, y la relación exacta entre las alteraciones moleculares y la histología aún está en investigación³⁹.

En el genoma existen regiones denominadas islotes o islas CpG constituidas por repeticiones de parejas de citosinas y guaninas que pueden ocupar desde 200 pares de bases (pb) a más de 500pb³⁹. Estas islas pueden encontrarse en las regiones promotoras de genes y condicionarán su expresión o su silenciamiento, en función de si están desmetiladas o metiladas, respectivamente. En el FHIC se produce una hipermetilación de estas islas CpG localizadas promotores de genes supresores de tumores impidiendo su transcripción⁴⁰. Las citosinas metiladas se convierten en 5-metilcitosinas modificando la configuración tridimensional del ADN, produciendo una interacción defectuosa entre los factores de transcripción y el codón de inicio del gen³⁹.

En la evolución de tejido sano a CCR mediante la vía serrada, se ha observado la coexistencia de mutaciones en *BRAF* o *KRAS* junto con FHIC. Estos dos oncogenes forman parte de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (conocida por sus siglas en inglés MAPK, *mitogen-activated protein kinases*), encargada de modular señales extracelulares para controlar diversas funciones celulares como el crecimiento, la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis. Cuando los genes implicados en ella se hallan mutados, se produce una proliferación celular excesiva³⁹.

Así, ante la presencia de mutaciones en *BRAF/KRAS*, que aumentan la proliferación celular, por un lado, y del FHIC que provoca el silenciamiento de genes supresores de tumores encargados de controlar esa proliferación por otro, se da la aparición de pólipos. Finalmente, se irán sumando alteraciones que provocarán el desarrollo CCR^{39,41,42}.

Inestabilidad de microsatélites (IMS) o vía mutadora

Entre un 10% y un 20% de los CCR derivan de una inestabilidad de microsatélites, que son secuencias de ADN repetidas en tándem a lo largo del genoma. En este caso, el fallo radica en los mecanismos de reparación del ADN post-replicación. En el proceso de replicación, la ADN polimerasa tiene la capacidad de subsanar los errores que van ocurriendo durante el proceso, pero si alguno de ellos escapa a esta corrección, existe un sistema adicional de reparación denominado en inglés *Mismatch Repair* (MMR) que está coordinado por distintos genes, entre los que destacan *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*^{10,43}. La tasa de errores de la replicación es mayor en las zonas de microsatélites por el hecho de ser secuencias repetitivas. Cuando se produce una mutación en estos genes se afecta su correcta expresión y el sistema MMR pierde su actividad, dejando de corregir los errores que se generan. Estos errores no corregidos se van acumulando en el genoma con cada ciclo celular, lo que finalmente provoca el fenómeno de inestabilidad de microsatélites (IMS). Esta inestabilidad es especialmente importante cuando ocurre en loci de genes supresores de tumores cuya correcta actividad se verá afectada⁴⁴.

Alrededor del 85% de los casos de CCR por IMS son esporádicos, es decir, se desarrollan por una mutación somática que inactiva los genes del sistema MMR. Los mecanismos que conducen a esta inactivación pueden ser pérdida de heterocigosidad, mutaciones puntuales, reordenamientos cromosómicos e hipermetilaciones. Por el contrario, cuando la inactivación ocurre debido a una mutación germinal, hablamos de una enfermedad hereditaria, específicamente del síndrome de Lynch³².

En el síndrome de Lynch coexisten un alelo con mutación germinal y un alelo *wild type* (wt) funcional de alguno de los genes que conforman el sistema MMR. La enfermedad se desarrolla cuando el alelo funcional, que hasta ese momento había sido capaz de reparar los errores producidos durante la replicación, pierde su funcionalidad debido a una alteración somática, por los mecanismos descritos anteriormente, sumándose así a la inactividad del alelo previamente mutado. Cabe añadir que existen dos casos en los cuales la herencia recibida que lleva a la inactivación del gen no es una mutación, sino procesos epigenéticos que llevan de manera indirecta al bloqueo de la expresión del gen. Por un lado, está la metilación

constitutiva de la región promotora gen *MLH1*, en fase embrionaria, que silencia la expresión del gen. Por otro, alteraciones germinales en los últimos exones en el gen *EPCAM* también se han relacionado con el desarrollo de CCR⁴⁵. Aunque este gen no está relacionado funcionalmente con el sistema MMR, se encuentra espacialmente muy próximo al gen *MSH2*, por lo que mutaciones situadas al final del gen *EPCAM* provocan la metilación del promotor de *MSH2*, lo que lleva al silenciamiento epigenético de este, impidiendo su expresión³².

Estas tres vías son las más conocidas y estudiadas del CCR, a partir de las cuales se generan la mayoría de los casos. Sin embargo, existen también otras vías como la vía inflamatoria o la de microARN. A excepción de las vías IC e IMS, que hasta la fecha se consideran mutuamente excluyentes, se pueden dar casos que tengan características comunes a varias vías, como por ejemplo ocurre en casos de síndrome de Lynch, el cual puede desarrollarse por la conjunción de dos vías de carcinogénesis: la vía de FHIC y la IMS. En estos casos se produce una hipermetilación (vía FHIC) en genes correspondientes al sistema MMR, que al quedar inactivos y no poder cumplir su función, provoca IMS. Así pues, en el estudio molecular de CCR no se puede focalizar en una sola vía, si no tener una mirada amplia^{32,34}.

4. Diagnóstico del cáncer colorrectal

Ante la presencia de síntomas y signos compatibles con CCR, existen diversas pruebas que ayudan a orientar al médico. En nuestro entorno, las más utilizadas son la prueba de sangre oculta en heces y las pruebas de imagen: la colonoscopia y la sigmoidoscopia^{25,46}.

La prueba de sangre oculta en heces es una técnica muy utilizada en el cribado, pero no proporciona un diagnóstico definitivo, ya que el CCR no es la única patología que puede presentar sangre en las heces. Por lo tanto, en caso de obtener un resultado positivo, es necesario recurrir a las pruebas de imagen^{47,48}.

La sigmoidoscopia y colonoscopia son dos técnicas similares que permiten explorar la fisiología del recto y colon mediante la introducción de una cámara articulada provista de luz a través del ano. Durante estas pruebas es posible también resear pólipos (polipectomía) y tomar muestras para estudio histológico (biopsia). La

diferencia entre ambas radica en la porción de colon visualizado. Como su propio nombre indica, en la sigmoidoscopia se explora desde el recto y hasta el colon sigmoide, mientras que en la colonoscopia es posible evaluar el colon en su totalidad. Esto hace que la colonoscopia sea en general la técnica preferente a realizar, aunque la sigmoidoscopia tiene la ventaja de requerir menos tiempo para su realización. Al contrario que la sangre oculta en heces, la sigmoidoscopia y colonoscopia son procedimientos más complicados que requieren la intervención de un especialista y una preparación previa del paciente mediante dieta restrictiva y sedación. Además, no quedan exentas de efectos secundarios y complicaciones como gases, diarrea, malestar, dolor abdominal y sangrado rectal⁴⁹.

Para realizar el diagnóstico definitivo de CCR se requiere del estudio histopatológico de una muestra tomada en la colonoscopia por biopsia. Consiste en realizar un examen microscópico de tejidos teñidos con hematoxilina y eosina, evaluando una variedad de alteraciones morfológicas en el tejido, como son la presencia y profundidad de la invasión tisular, la arquitectura glandular, la polaridad celular y la desaparición de glándulas, para determinar la presencia de malignidad⁵⁰.

5. Cribado del cáncer colorrectal

Para cualquier patología, las pruebas de cribado son aquellas que se realizan en personas asintomáticas pero que tienen un riesgo de desarrollar la enfermedad. Su principal ventaja es la detección precoz de la patología y la aplicación consecuente de medidas preventivas o terapéuticas que eliminan o reducen los efectos de la enfermedad. En el caso del cáncer, esto se traduce en el fenómeno denominado *downstaging*: la detección y tratamiento del cáncer en estadios menos avanzados de lo que se haría en caso de esperar a la aparición de síntomas, lo que conlleva a una mayor tasa de supervivencia. El CCR es uno de los pocos cánceres que se benefician de un cribado ya que las lesiones pueden detectarse mucho antes de que desencadenen los síntomas. Se pueden describir dos tipos de población en cuanto a las medidas de cribado a seguir en función del tipo de riesgo a desarrollar CCR: riesgo medio y riesgo alto^{51,52}.

5.1. Riesgo medio

El cribado de riesgo medio es aquél que tiene como diana la población asintomática sin antecedentes familiares o personales de enfermedades susceptibles de evolucionar a CCR (otro tipo de cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o poliposis)⁵³. Las opciones para realizarlo son tres: sangre oculta en heces cada año, sigmoidoscopia cada cinco años, o colonoscopia cada diez⁵⁴.

El inicio del cribado se establece entre los 45-50 años, ya que, como se ha indicado, el riesgo aumenta significativa y progresivamente a partir de esta edad. El límite para realizar estas pruebas de cribado son los 75 años, aunque se puede ver acortado o alargado de forma individual en función de si el paciente tiene una esperanza de vida menor o mayor de 10 años, teniendo siempre presente que los beneficios sean mayores que los riesgos^{55,56}. Desde 2017, la Comunidad de Madrid (CAM) lleva a cabo la campaña Prevecolon, que consiste en un cribado masivo de la población diana a través del test de sangre oculta en heces. La población diana son hombres y mujeres entre 50 y 69 años sin ningún antecedente de riesgo. Se entrega el dispositivo para que sea el propio paciente el que recolecte la muestra en su domicilio, entregándolo posteriormente en el laboratorio para su análisis. El rendimiento de la prueba presenta una sensibilidad y una especificidad entorno al 91% y al 88%, respectivamente, para la detección de CCR en pacientes de riesgo medio^{46,57}.

Recientemente, se ha propuesto también el uso de biopsia líquida para el cribado en este tipo de población. Se trata de un procedimiento no invasivo que analiza fragmentos de ADN tumoral que circulan en la sangre. Proporciona información sobre el estado del cáncer a partir de una muestra de sangre convencional, sin necesidad de procedimientos quirúrgicos invasivos. Los datos disponibles indican una sensibilidad del 83% y una especificidad del 90% para la detección de CCR⁵⁸. Asimismo, también se incluye como prueba de cribado el análisis de ADN tumoral en muestras de heces, que ha demostrado una sensibilidad del 93% con una especificidad del 90% para CCR⁵⁹.

5.2. Riesgo alto

Por otra parte, existen también guías de cribado a seguir en aquellos casos también asintomáticos, pero que presenten alto riesgo de desarrollar CCR debido a que tengan antecedentes familiares o personales de CCR, poliposis, enfermedades relacionadas con CCR, o que hayan recibido radiación en abdomen y/o zona pélvica para el tratamiento de otros carcinomas⁵². La técnica de cribado de elección será la colonoscopia, y los intervalos de realización variarán dependiendo de los hallazgos y las características del paciente. Se puede complementar con imágenes por resonancia magnética y pruebas realizadas en heces.

Para los parientes de pacientes con CCR se establecen diferentes intervalos de tiempo para las pruebas en función del número de familiares afectados, la edad del diagnóstico y el grado de parentesco (**Figura 8**)^{46,54,60,61}. En los casos con antecedentes familiares de síndromes hereditarios se debe realizar el estudio genético previo al estudio por técnicas invasivas (colonoscopia/ sigmoidoscopia)³².

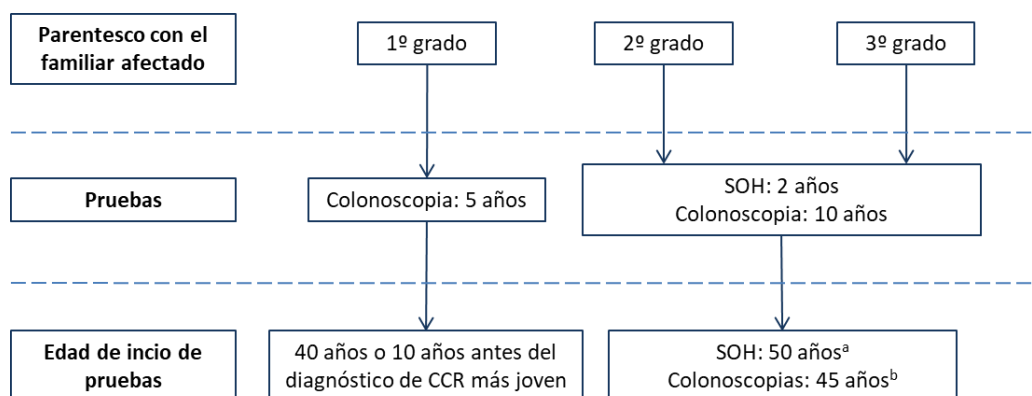


Figura 8. Algoritmo de decisión para el cribado de pacientes de alto riesgo de CCR con parientes afectados. Adaptado de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) (46) y de *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (54). SOH: sangre oculta en heces

^a Algoritmo de decisión según la AEG.

^b Algoritmo de decisión según la NCCN.

6. Pólipos

Los pólipos son protrusiones tumorales en el lumen del colon. Estas tumoraciones se han demostrado como lesiones pre-malignas para el CCR, con una probabilidad de progresión a carcinoma proporcional a la edad, tamaño y componente veloso (proyecciones digitiformes del epitelio colónico)⁶²⁻⁶⁴.

Las causas de aparición de pólipos son variadas, incluyendo tanto factores genéticos como ambientales. La clasificación de los pólipos se realiza en base a su histología y se pueden dividir en pólipos adenomatosos, serrados (que incluyen los hiperplásicos), hamartomatosos e inflamatorios⁶⁵. En cuanto a frecuencia, los adenomas son el tipo de pólipo más frecuente, mientras que los hamartomatosos son los menos comunes. Por otro lado, los pólipos adenomatosos y serrados son los que presentan un mayor potencial para desarrollar CCR^{42,65-67}.

6.1. Pólipos adenomatosos

Los pólipos adenomatosos (o adenomas) son los más comúnmente encontrados en la población. Tienen la capacidad potencial de evolucionar a carcinoma, aunque solo un pequeño porcentaje lo hace⁶⁸. El riesgo de desarrollar este tipo de pólipos aumenta con la edad, el índice de masa corporal, dietas altas en grasa y el consumo de alcohol y tabaco⁶⁹. Histológicamente, pueden dividirse en tres subcategorías según el porcentaje de componente veloso que presente, a saber^{64,70} **(Figura 9)**:

- Adenomas tubulares: menos de un 25% de velosidades
- Adenomas vellosos: más de un 70% de velosidades
- Adenomas túbulo-vellosos: subcategoría que engloba los adenomas con un porcentaje de velosidades intermedio entre las dos subcategorías anteriores.

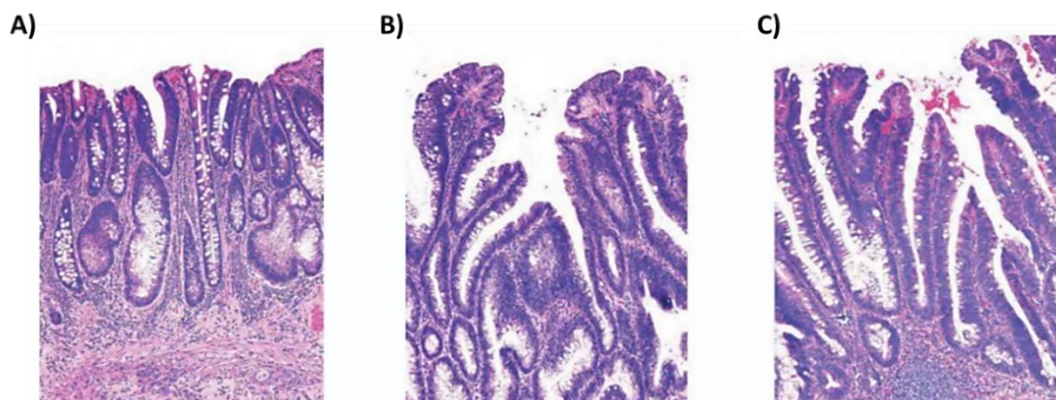


Figura 9. Histología de pólipos adenomatosos. A) adenoma tubular, B) adenoma túbulo-velloso, C) adenoma velloso. Adaptado de Hu *et al*⁷¹

La mayoría de los adenomas son de tipo tubular; entre el 5 y el 15% corresponden a adenomas túbulo-vellosos, y entre el 5 y el 15% son vellosos, siendo estos últimos los que tienen una mayor probabilidad de evolucionar a carcinoma^{65,72}.

6.2. Pólipos serrados

Los pólipos serrados constituyen un grupo variado de protrusiones caracterizadas por una arquitectura en dientes de sierra. Hasta hace una década, se consideraban lesiones inocuas y se reportaban como pólipos hiperplásicos. Sin embargo, con el tiempo se ha descubierto que algunos pólipos de este tipo presentan displasia y alto potencial maligno. Así, la OMS acuñó una nueva clasificación para estos tipos de pólipos dividiéndolos en hiperplásicos, adenomas serrados tradicionales y pólipos serrados sésiles (con o sin displasia)^{42,73}.

Los pólipos hiperplásicos son los más comunes, con un tamaño medio menor de 5mm, y su localización suele ser en el sigmoide-recto. En general, se considera que los pólipos pequeños y distales de este tipo no conllevan un aumento del riesgo de desarrollo de CCR⁷⁴. Los pólipos serrados sésiles se presentan en la zona proximal del colon y suponen una mayor predisposición al CCR considerándose precursores de CCR por la vía serrada, aunque son menos comunes que los pólipos adenomatosos^{42,75}. Los adenomas serrados tradicionales (denominados así para evitar confusión con los pólipos adenomatosos), aunque también considerados de riesgo para el CCR, son menos frecuentes⁷⁴.

6.3. Pólipos hamartomatosos

Un hamartoma es un crecimiento benigno compuesto por una mezcla anormal de células y tejidos que se encuentran en el colon⁷⁶. Estos pólipos son relativamente raros y suelen presentarse en el contexto de síndromes polipósicos específicos. En el contexto de un síndrome polipósico hereditario (síndrome de Poliposis Juvenil, síndrome Polipósico Peutz-Jeghers o síndromes de tumores hamartomatosos asociados a *PTEN*) los hamartomas pueden contribuir al desarrollo de CCR, así como otros tipos de procesos cancerosos tanto gastrointestinales como extraintestinales^{67,77,78}. Aunque los hamartomas son menos frecuentes que otros tipos de pólipos, como los adenomas, su presencia puede ser indicativa de una predisposición genética a desarrollar diversos tipos de cáncer.

6.4. Pólipos inflamatorios

Son lesiones irregulares de la mucosa resultado de procesos de ulceración y regeneración que se produce en respuesta a una inflamación localizada o difusa (como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). Fenotípicamente pueden presentar forma pedunculada o sésil con un tamaño menor a 2 cm, y se pueden localizar en cualquier tramo del colon donde se haya producido la inflamación. Están asociados a la aparición de displasia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero de manera general no se relacionan con el desarrollo de procesos neoplásicos, considerándolos como pseudo-pólipos^{79,80}.

7. Síndromes polipósicos hereditarios

En términos generales, el síndrome polipósico hereditario (SPH) se refiere a la tendencia a desarrollar pólipos a lo largo del tracto digestivo, con un componente genético. Están considerados como patologías de riesgo de desarrollo de CCR y son la segunda causa de CCR hereditario después del síndrome de Lynch^{77,81}. Estos síndromes presentan un amplio abanico de fenotipos, variando en el tipo y número de pólipos, la edad de inicio, las manifestaciones extracolónicas y los patrones de herencia. Debido a esta diversidad, las investigaciones en este ámbito están encaminadas a determinar los distintos tipos y mecanismos involucrados.

Aunque en muchos casos la causa exacta no está completamente esclarecida, se han identificado varios genes relacionados con el CCR. Los genes más destacados y estudiados son *APC* y *MUTYH*, que están asociados con los síndromes de poliposis más comunes, como la PAF, la PAFA y la PAM. Además, aunque menos frecuentes, existen otros síndromes de poliposis adenomatosa relacionados con otros genes como *POLE*, *POLD1*, *AXIN2*, y *NTHL1*, así como síndromes de poliposis hamartomatosa, síndromes de poliposis serrada y síndromes de poliposis mixta²⁴.

7.1. Poliposis Adenomatosa Familiar

La PAF (OMIM#175100) es el SPH más prevalente con una incidencia estimada de 1 entre 10.000 individuos²⁶. Se produce debido a mutaciones en el gen *APC* por la vía de la inestabilidad cromosómica explicada anteriormente. El patrón de herencia de mutaciones en *APC* es autosómico dominante, aunque aproximadamente un 30%

de los casos de PAF son resultado de mutaciones *de novo* sin antecedentes familiares de poliposis^{82,83}.

La PAF se define por la presencia de un gran número de adenomas, que a menudo ascienden a cientos. Por otro lado, las mutaciones en el gen *APC* también pueden manifestarse como un fenotipo más leve, conocido como Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (OMIM #175100), caracterizado por el desarrollo de menos de 100 adenomas. Además del número de pólipos, la PAF y la PAFA presentan diferencias en otras características clínicas. La edad promedio de diagnóstico de la PAF es generalmente alrededor de los 30 años, mientras que el diagnóstico de la PAFA tiende a ocurrir una o dos décadas más tarde^{84,85}. Tanto la PAF como la PAFA conllevan un alto riesgo de CCR, pero la PAF generalmente muestra una mayor penetrancia. Sin intervención, los individuos con PAF enfrentan un riesgo del 100% de desarrollar CCR antes de los 50 años, mientras que aquellos con PAFA tienen aproximadamente un 70% de riesgo de desarrollarlo antes de los 80 años^{26,77,86}.

Además, los individuos con PAF o PAFA tienen una mayor probabilidad de desarrollar pólipos en el intestino delgado en comparación con la población general, con una prevalencia más alta en PAF que en PAFA⁸⁷. Los pólipos duodenales, que pueden extenderse desde el duodeno hasta el estómago, representan un riesgo significativo de carcinoma duodenal, una de las principales causas de mortalidad tras el CCR^{87,88}. Además, pueden estar presentes pólipos gástricos, principalmente pólipos de la glándula fúndica, aunque con un menor riesgo de transformación maligna⁸⁹. Pueden encontrarse también otras manifestaciones extraintestinales, aunque de baja incidencia, como el cáncer papilar de tiroides (<2%), el meduloblastoma (<1%), el cáncer de páncreas (<1%) y el hepatoblastoma (<2%)^{26,82,85,86}. Otras manifestaciones, como los tumores desmoides, los osteomas, los quistes cutáneos, la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE) y los tumores cerebrales también se han asociado con la PAF^{90,91}.

Mención aparte merece la mutación c.3920T>A p.(Ile1307Lys) en el gen *APC* (NM_000038). Ha sido identificada como una mutación fundadora en la población judía askenazí, presente en aproximadamente el 10% de esta población⁹². Aunque se considera un factor de riesgo para el cáncer colorrectal y se recomienda que los portadores de esta variante sigan las recomendaciones de vigilancia, es importante

destacar que esta mutación no se considera una causa de PAF. Por lo tanto, no se clasifica como una variante patogénica^{26,93}.

7.2. Poliposis Asociada a *MUTYH*

A principios de siglo se estudiaron varios integrantes de una misma familia que padecían CCR cuyas características hacían pensar en una PAFA, por el bajo número de adenomas desarrollado. Sin embargo, al estudiar a los pacientes se observó que no existían mutaciones en el gen *APC*, pero sí un número elevado de transversiones de G:C a T:A. Finalmente, un estudio más extenso mostró cambios mutacionales en el gen *MUTYH*⁹⁴. A partir de este descubrimiento se definió a los casos de CCR con mutaciones en *MUTYH* como Poliposis Asociada a *MUTYH* (OMIM#608456).

El gen *MUTYH* codifica para una glucosidasa encargada de eliminar 8-oxoguaninas. Estas son bases aberrantes debido a la acción de especies reactivas de oxígeno (ROS) sobre la guanina. Los cambios que se producen son la introducción de un oxígeno en la posición 8 y un hidrógeno en la posición del nitrógeno 7. Estos cambios conllevan a que la conformación de la guanina (G) se parezca más a la de la timina (T) que a la guanina original, por lo que la 8-oxoguanina es capaz de emparejarse de manera errónea con la adenina (A), en vez de con la citosina (C)^{95,96}. Si este error no es corregido, en la siguiente replicación la A mal colocada se emparejará con una T produciéndose una transversión de G:C a T:A (**Figura 10**).

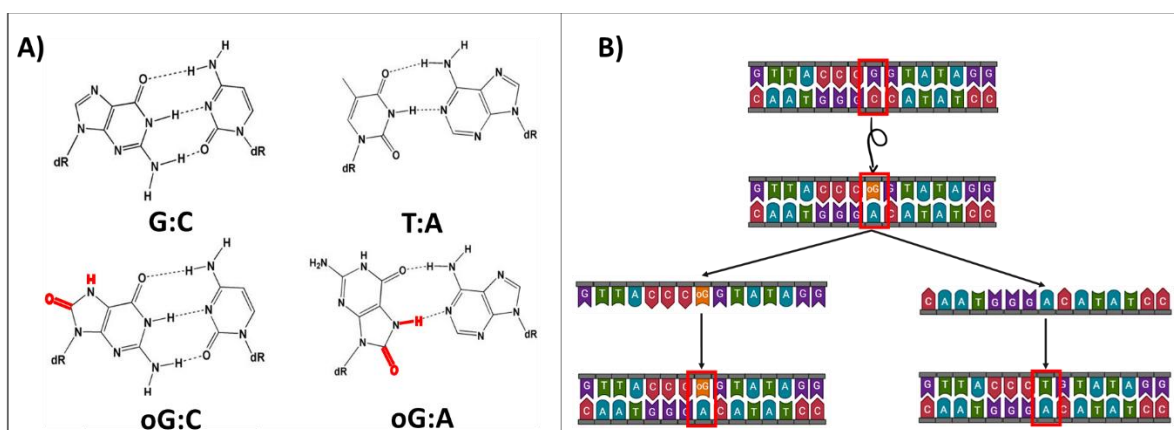


Figura 10. Emparejamientos erróneos de pares de bases. A) La 8-oxoguanina adquiere una estructura similar a la timina que le permite crear puentes de hidrógeno con la adenina, situación que no se puede dar con la composición normal de la guanina. A: adenina, T: timina, G: guanina, C: citosina, OG: 8-oxoguanina. Adaptado de David *et al*⁹⁶; B) Cuando la guanina sufre cambio a 8-oxoguanina adopta la capacidad de emparejarse con la adenina lo cual, en los sucesivos ciclos de replicación, acabará produciendo un cambio en la secuencia original de G:C por T:A. Creado con BioRender⁸

Para evitar esta transversión entra en juego la denominada vía GO (del inglés, *Guanine Oxidation*). Esta vía se encarga de detectar, eliminar y corregir la alteración 8-oxoguanina. Para ello cuenta con tres genes que participan de manera cooperativa: *OGG1*, *NUDT1* y *MUTYH*. Los dos primeros codifican proteínas que se encargan de detectar, cortar y eliminar la 8-oxoguanina, mientras que el papel de la glucosidasa, codificada a partir de *MUTYH*, es eliminar la adenina emparejada erróneamente y permitir que se pueda retirar la 8-oxoguanina del ADN^{97,98}. Además de reparar el daño en el ADN, *MUTYH* está implicado en la eliminación de la célula cuando el daño es irreparable, mediante la generación de sitios apurínicos o apirimidínicos (AP) que activarán el proceso de apoptosis⁹⁹. Por lo tanto, queda claro que cualquier fallo en este sistema puede llevar a la aparición de mutaciones que finalmente desencadenen una enfermedad.

Como cualquier otro gen, *MUTYH* es susceptible de sufrir mutaciones y se han encontrado más de 300 variaciones de este gen¹⁰⁰. No todas tienen la misma importancia ya que, aunque algunas significan la pérdida total de actividad, otras no producen ningún cambio fenotípico en comparación con el gen *wildtype*. Dentro de las mutaciones más relevantes están c.536A>G p.(Tyr179Cys) y c.1187G>A p.(Gly396Asp) (NM_001128425), históricamente referidas como Y165C y G382D, y recientemente renombradas como Y179C y G396D, respectivamente. Son las mutaciones más prevalentes dentro de la población y se consideran como mutaciones fundadoras de poblaciones europeas^{26,82,101,102}. Ambas mutaciones codifican para una enzima glicosilasa con actividad catalítica reducida o nula, no pudiendo llevar a cabo correctamente su función correctora. Con la introducción de secuenciación masiva, otras regiones del planeta están siendo estudiadas, revelando nuevas variantes en diferentes etnias como la india (c.1438G>T p.(Glu480Ter))¹⁰³, la pakistaní (c.312C>A p.(Tyr104Ter))¹⁰⁴ y la asiática (c.1118C>T p.(Ala373Val), c.74G>A p.(Gly25Asp) y c.53C>T p.(Pro18Leu))^{82,105}.

La herencia de PAM sigue un patrón autosómico recesivo, con mutaciones que ocurren en homocigosis o en heterocigosis compuesta, y una prevalencia estimada de 1 en 20.000¹⁰¹. En contraste con estas raras mutaciones bialélicas, la heterocigosidad simple es relativamente más común, con una prevalencia estimada del 1-5% de portadores heterocigotos en la población general^{82,85}. Como se trata de

un síndrome autosómico recesivo, las mutaciones en heterocigosis no se consideran que aumenten significativamente el riesgo de desarrollar CCR¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Fenotípicamente, se asemeja más a la PAFA que a la PAF, con un número promedio de pólipos generalmente inferior a 100 adenomas, aunque se ha reportado algún caso con un número mayor de pólipos^{109,110}. Además, la edad de diagnóstico de la poliposis suele ser entorno a los 40-50 años, similar a PAFA^{182,105,110}. Los pacientes con PAM han demostrado tener un riesgo elevado de cáncer colorrectal, aunque menor que el de la PAF, con un riesgo estimado que varía del 40% al 60% antes de los 60 años y aproximadamente del 70% al 90% a lo largo de la vida si no se recibe tratamiento (dependiendo de la edad y carga polipósica)^{77,82,86,101}.

7.3. Otros síndromes adenomatosos

Los avances en las tecnologías de secuenciación masiva han llevado al descubrimiento de un número creciente de genes asociados con la formación de pólipos y, con ellos, el riesgo de desarrollar CCR¹¹¹. La reevaluación de casos de poliposis mediante secuenciación genómica completa o paneles de genes ampliados, revelan nuevas alteraciones genéticas que podrían explicar la aparición de estas lesiones dando lugar a la definición de nuevos SPH^{112,113}.

7.3.1. Poliposis asociada a la corrección de errores de la polimerasa

Conocida por sus siglas PPAP (del inglés, *Polymerase Proofreading–Associated Polyposis*), este síndrome se produce por mutaciones patogénicas en el gen *POLE* (OMIM#615083), que codifica para la polimerasa épsilon, y el gen *POLD1* (OMIM#612591), que codifica para la polimerasa delta¹¹⁴. Estas mutaciones ocurren dentro del dominio de exonucleasa, afectando a su función de corrección de errores, esencial para reconocer y corregir bases mal incorporadas durante la replicación del ADN¹¹⁵.

La PPAP tiene herencia autosómica dominante y comparte características clínicas con PAM y PAFA. La edad media del diagnóstico de poliposis varía entre los 30 y 40 años, con una carga de pólipos generalmente menor a 100 adenomas^{112,114,116}. El riesgo de CCR estimado a lo largo de la vida oscila entre el 50% y 90%^{84,86,112}. Sin embargo, la PPAP tiene una prevalencia mucho menor que PAM y PAFA, ocurriendo solo en 0,1-0,7% de los casos de poliposis y CCR^{117,118}.

Más allá de la poliposis colónica y el CCR, la PPAP también confiere un mayor riesgo de desarrollar otros tumores, incluyendo tumores duodenales, cáncer de endometrio, ovario, mama, cerebro, páncreas y pulmón, en comparación con la población general^{86,112-114,116,119-121}. A la luz de que estas diversas manifestaciones se presentan al mismo nivel que las colónicas, en lugar de ser un síndrome polipósico al que se asocian manifestaciones extracolónicas como sucede en PAF/PAFA y PAM, se ha propuesto cambiar su designación a 'síndrome de tumores asociados a *POLE/POLD1*' para reflejar mejor este fenotipo tan heterogéneo^{23,122}.

7.3.2. Poliposis asociada a *NTHL1*

NTHL1 es un gen involucrado en la vía de reparación por escisión de bases (BER). En los últimos años se han descrito casos de mutaciones bialélicas (tanto homocigotas como heterocigotas compuestas) en el gen *NTHL1* vinculadas a la poliposis adenomatosa y un riesgo elevado de desarrollar CCR^{112,113,123,124}. Fenotípicamente, la poliposis asociada a *NTHL1* (OMIM#616415) comparte similitudes con PAFA/PAM: la carga de pólipos generalmente no excede los 100 adenomas, y la edad de diagnóstico varía entre los 40 y 60 años. Sin embargo, su prevalencia es mucho más rara, ocurriendo aproximadamente en una quinta parte de los casos de PAM¹²⁵.

7.3.3. Poliposis asociada a *AXIN2*

AXIN2 codifica la proteína asociada a axina, que desempeña un papel en la vía Wnt/ β -catenina junto con la proteína APC (37). La coexistencia de pólipos y mutaciones en *AXIN2* define el síndrome de poliposis asociado a *AXIN2* (OMIM#114500), cuya herencia sigue un patrón autosómico dominante. Mutaciones en *AXIN2* se han asociado a cargas polipósicas por debajo de los 100 adenomas, con un riesgo de CCR superior al de la población media, aunque el alcance exacto todavía es incierto ya que la prevalencia no excede 1 en 1.000.000 casos^{126,127}.

7.4. Síndromes polipósicos hamartomatosos

Los síndromes de poliposis hamartomatosa son un grupo de patologías raras, de herencia autosómica dominante y muy heterogéneas¹²⁸, caracterizadas por la presencia de pólipos hamartomatosos gastrointestinales y neoplasias extraintestinales (**Figura 11**).

7.4.1. Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

El SPJ (OMIM#175200) es causado por variantes patogénicas en el gen *STK11* (quinasa serina/treonina), que codifica la proteína LKB1 (quinasa B1 del hígado)^{86,128-130}. *STK11* funciona como un gen supresor de tumores, regula el crecimiento celular a través de la quinasa activada por monofosfato de adenosina y regula negativamente la señalización de mTOR¹²⁸.

Se caracteriza por la presencia de pecas mucocutáneas características alrededor de la boca y pólipos hamartomatosos tipo Peutz-Jeghers, localizados en el estómago, intestino delgado y colon^{128,129}. Los portadores de mutaciones en *STK11* tienen un riesgo de CCR del 33% a lo largo de su vida. También se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama, páncreas, gástrico, ovario y pulmón¹²⁸. Su prevalencia varía de 1 a 9 por cada 1.000.000 personas¹³¹.

7.4.2. Síndrome de poliposis juvenil

El síndrome de poliposis juvenil (SPJ) (OMIM#174900) está asociado con variantes patogénicas en los genes *BMPR1A* o *SMAD4*, con una prevalencia de 1 caso cada 100.000¹³². Aunque se trata de un síndrome polipósico hereditario, aproximadamente el 25% de los casos representan variantes patogénicas *de novo*^{128,133}.

Fenotípicamente, se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos juveniles localizados mayoritariamente en colon y recto, aunque también pueden encontrarse en estómago, íleon, yeyuno y duodeno^{128,130}. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar CCR, así como cáncer gástrico (mayor en los portadores de mutaciones en *SMAD4*), y duodenal^{128,130}.

Hay una variante de SPJ asociada con el síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), que ocurre en aproximadamente el 15-81% de los pacientes con mutaciones patogénicas germinales en *SMAD4*^{128,130}. El HHT se caracteriza por la presencia de múltiples malformaciones arteriovenosas por lo que estos pacientes deben estar atentos a la aparición de lesiones vasculares^{134,135}. También se han reportado casos de mutaciones patogénicas en *SMAD4* relacionadas con aortopatías¹³⁶. Por lo tanto, se recomienda la ecocardiografía transtorácica periódica en estos casos¹³⁷.

7.4.3. Síndromes tumorales hamartomatosos asociados a PTEN (STHP)

Dentro de este grupo se incluyen varios síndromes con fenotipos variables, siendo el más común el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (OMIM#153480), diagnosticado en la edad pediátrica, y el síndrome de Cowden (OMIM#158350), que se manifiesta en la edad adulta^{128,138,139}.

Estos síndromes están asociados con variantes patogénicas germinales en el gen de la fosfatasa y tensina homóloga (*PTEN*). Este gen codifica para una fosfatasa que antagoniza la vía de señalización PI3K y regula negativamente la vía MAPK^{86,128}. Las características clínicas incluyen hamartomas en el tracto gastrointestinal, lesiones mucocutáneas, macrocefalia y riesgo elevado de CCR, mama, tiroides, endometrio, renal y melanoma^{128,130,138,139}.


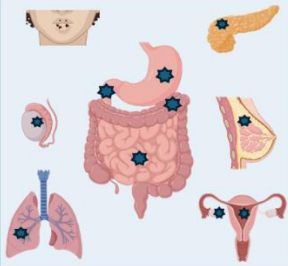

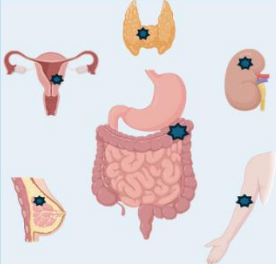
APC (PAF)/ MUTYH (PAM)		STK11 (SPJ)	
	<p>Tipo de pólipo: adenomatoso</p> <p>Herencia: APC: autosómica dominante MUTYH: autosómica recesiva</p> <p>Prevalencia: APC: 1:10.000 MUTYH: 1:20.000</p>		<p>Tipo de pólipo: Hamartomatoso tipo Peutz-Jeghers</p> <p>Herencia: Autosómica dominante</p> <p>Prevalencia: 1-9:1.000.000</p>
BMPR1A/SMAD4 (Síndrome de poliposis juvenil)		PTEN (STHP)	
	<p>Tipo de pólipo: Hamartomatoso tipo juvenil</p> <p>Herencia: Autosómica dominante</p> <p>Prevalencia: 1: 100.000</p>		<p>Tipo de pólipo: Hamartomatoso</p> <p>Herencia: Autosómica dominante</p> <p>Prevalencia: 1: 200.000</p>

Figura 11. Características de los principales síndromes de poliposis hereditarios. Símbolo de estrella: localización de alto riesgo para el desarrollo de neoplasia. PAF: Poliposis adenomatosa familiar; MAP: Poliposis asociada a MUTYH; SPJ: Síndrome de poliposis juvenil; STHP: Síndromes tumorales hamartomatosos asociados a PTEN. Creado con BioRender⁸

7.5. Síndrome de poliposis serrada

Este síndrome se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos serrados en colon y recto, lo que le confiere un mayor riesgo de desarrollo de CCR¹⁴⁰. El diagnóstico se basa en criterios clínicos definidos por la OMS, según la carga acumulativa de

pólipos serrados a lo largo de la vida¹⁴⁰. A pesar de que la mayoría de los casos se producen de manera esporádica por la vía serrada, una muy pequeña proporción puede deberse a un síndrome genético hereditario asociado a mutaciones del gen *RNF43* que codifica para una ubiquitina E3 ligasa tipo RING que regula negativamente la vía de señalización Wnt^{86,141}.

7.6. Síndrome de poliposis mixta hereditaria

El síndrome de poliposis mixta hereditaria (OMIM#601228) se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos sincrónicos o metacrónicos de más de un tipo histológico (adenomas, hiperplásicos/serrados y hamartomas) y/o pólipos individuales con características histológicas superpuestas, asociado a un mayor riesgo de CCR¹⁴². En la mayoría de los casos la causa genética es desconocida, pero en algunos se han identificado variantes germinales en *GREM1* que codifica una proteína relacionada con la regulación de la organogénesis y la diferenciación de tejidos^{86,113,143,144}.

7.7. Diagnóstico

Ante el hallazgo de pólipos en la colonoscopia es importante aclarar si son de origen esporádico o hereditario. El diagnóstico de un SPH adecúa el seguimiento y tratamiento del paciente, así como de sus familiares. Además, es importante para plantear estrategias de planificación familiar³².

No obstante, como ya se ha mencionado, la prevalencia de estos síndromes hereditarios representa un porcentaje muy bajo, y no todos los pacientes a los que se les hayan encontrado pólipos serán candidatos para realizar estudio genético. Por ello, se intenta establecer criterios de sospecha para dirigir mejor el diagnóstico.

En términos generales, las recomendaciones sobre la adecuación del test genético para síndromes polipósicos son similares entre las distintas guías, estableciendo como criterio principal únicamente el número e histología de pólipos. En el caso concreto de la poliposis adenomatosa atenuada no existe un consenso en el punto de corte (10 o 20) y es aquí donde radica una de las mayores complejidades de la adecuación del test genético^{32,46,84,90,145-148}. Los adenomas son el tipo de pólipo más comúnmente encontrado y no son exclusivos de los síndromes adenomatosos. Por

ejemplo, aunque el síndrome de Lynch es un síndrome no polipósico, también puede presentar adenomas en bajo número. Asimismo, la poliposis hereditaria mixta y la serrada pueden presentar también pólipos adenomatosos, lo que suelen conducir a diagnósticos preliminares erróneos³². Además, a esto se suma el hecho de que la aparición de adenomas aumenta con la edad. Como se ha señalado, la edad es un factor de riesgo en sí mismo. A mayor edad, la probabilidad de desarrollar pólipos aumenta considerablemente, especialmente los de tipo adenomatoso, y se observa un incremento en el porcentaje de individuos con pólipos a medida que envejecen **(Figura 12)**^{67,101,149-151}.

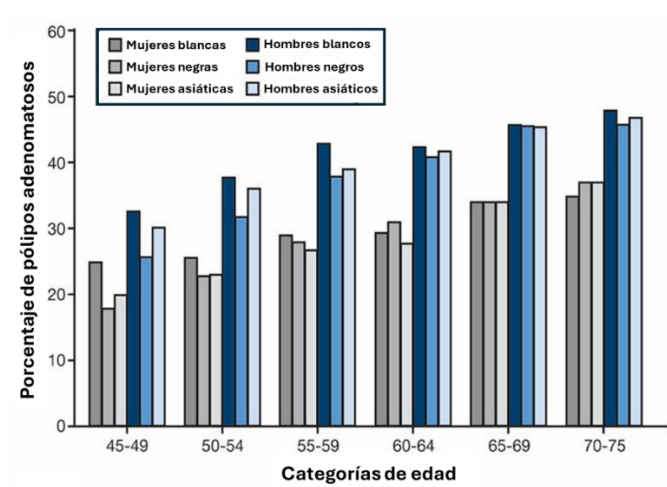


Figura 12. Proporción de pólipos adenomatosos en función de la edad, separado por sexo y etnia. Adaptado de Sninsky *et al*¹⁴⁹

Así, a pesar de seleccionar a los pacientes, basarse únicamente en el número de pólipos sin considerar otros factores, como la edad, lleva a una alta demanda de pruebas genéticas en los laboratorios. En nuestro centro, la derivación de pruebas genéticas ha supuesto un incremento del 75% en los últimos 5 años. A este aumento de pruebas hay que añadirle que la tasa de detección de mutaciones patológicas es baja, lo que resulta en un rendimiento limitado de las pruebas genéticas, especialmente en pacientes de edad avanzada^{77,150,152,153}.

Las pruebas genéticas tienen un alto coste debido a la complejidad de los análisis involucrados, en los que se incluyen la secuenciación completa de genes y el análisis de variantes. Aunque estas pruebas son importantes para identificar a individuos con poliposis adenomatosa hereditaria, su alto coste impide usarse de manera

generalizada, sobre todo cuando no siempre se consideran necesarias únicamente por la presencia de adenomas. Además de los costes directos de las pruebas genéticas en sí, deben incluirse los gastos adicionales que abarcan desde el personal administrativo hasta la consulta médica, pasando por intervenciones potencialmente innecesarias en el caso de resultados inconclusos. Todo ello implica no sólo una dedicación de recursos sino también de tiempo. El tiempo invertido en el seguimiento de pacientes y familiares, tanto en consulta como en el procesamiento de sus muestras, que no obtienen un claro beneficio, deja de destinarse a otros casos que sí podrían aprovecharlo.

Entre todas las áreas de laboratorio, el diagnóstico genético es la que ha experimentado mayor crecimiento en las últimas décadas. La expansión de la disponibilidad de estas pruebas, así como del aumento en el conocimiento, ha implicado una mayor complejidad a la hora de solicitarlas con precisión sobre todo por profesionales no genetistas que tienen menos experiencia en el diagnóstico de trastornos genéticos. De esta manera, el alto coste de las pruebas genéticas junto con el aumento del número de peticiones ha supuesto para los laboratorios una inversión significativa en este ámbito. En numerosas ocasiones se han reportado incidencias de petición de pruebas genéticas inadecuadas, que tras la revisión por parte de especialistas genéticos disminuyó los gastos en atención médica¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Asimismo, estudios demuestran el beneficio de la gestión de utilización para mejorar la eficiencia en el proceso de solicitud de pruebas^{154,157-160}. Por lo tanto, se constata que optimizar las estrategias adecuadas es una manera eficaz de mejorar la utilización de las pruebas genéticas, favoreciendo un uso más eficiente de los recursos del Sistema de Salud Pública.

Es importante resaltar que el abordaje de mejora en la selección de pacientes para pruebas genéticas no se basa únicamente en el ámbito de los recursos. Los paneles disponibles para el estudio genético de síndromes polipósicos son variados y pueden abarcar un amplio número de genes. A pesar de ello, es importante tener en cuenta que incluir un mayor número de genes no garantiza mejores resultados. Actualmente, existe una gran carencia de información sobre las variantes de muchos genes, que a menudo se reportan como de significado incierto, lo cual puede incluso empeorar la calidad del diagnóstico. Por un lado, esto genera ansiedad en el paciente, ya que

no recibe un resultado definitivo ni con clara significación clínica¹⁶¹⁻¹⁶². Por otro lado, las estimaciones del riesgo de cáncer asociadas con variantes patogénicas en genes específicos generalmente provienen de pacientes con un fenotipo característico de cáncer personal o familiar¹⁶³⁻¹⁶⁵. Por lo tanto, aplicar estas valoraciones en individuos que carecen de esos antecedentes puede llevar a una sobreestimación del riesgo. Todos estos hallazgos de validez clínica incierta pueden ser mal interpretados, lo que podría derivar en una vigilancia y en medidas de profilácticas, incluidas cirugías, no necesarias^{166,167}.

En suma, se evidencia la importancia de seleccionar cuidadosamente a los pacientes que con mayor probabilidad se beneficien de las pruebas genéticas, en lugar de realizar pruebas de manera generalizada.

7.8. Seguimiento

En situaciones en las que el paciente es diagnosticado con un síndrome hereditario y/o los parientes de este se han confirmado como portadores de mutación, el plan de seguimiento es el mismo para ambos casos y varía en función del tipo de síndrome que se trate. En conjunto, se puede resumir en iniciar de manera temprana los estudios por colonoscopia a intervalos estrechos. Las recomendaciones para la vigilancia de pacientes con hallazgos de pólipos deben seguirse siempre que se garantice que la colonoscopia se ha realizado bajo condiciones de máxima calidad, con una exploración completa y una limpieza adecuada^{46,56}.

7.8.1. Poliposis Adenomatosa Familiar

El seguimiento en pacientes de PAF/PAFA y portadores asintomáticos de mutación en *APC* incluye varios tejidos y órganos, aparte del colon, por la mayor probabilidad que tienen estos individuos de sufrir manifestaciones extracolónicas. El punto de partida es realizar colonoscopias a partir de los 10 años con periodicidad bianual. Debido al mayor tiempo de intervención y complejidad, es posible realizar en su lugar sigmoidoscopias, pero sólo hasta la detección de pólipos; una vez ocurra, se deberá llevar a cabo siempre colonoscopia⁴⁶. Cuando los adenomas son abundantes se opta por la realización de una cirugía profiláctica. Las dos opciones más comúnmente empleadas son la proctocolectomía total con anastomosis ileoanal y la colectomía total con anastomosis ileorrectal¹⁶⁸. La elección de una u otra técnica depende del

fenotipo del paciente y de la historia familiar, prefiriéndose la colectomía total cuando la FAP se presenta en forma leve y no hay, o hay pocos, pólipos rectales. Aunque la cirugía profiláctica reduce el riesgo de CCR, no disminuye el riesgo de desarrollar otros tumores extracolónicos ni está exenta de complicaciones¹⁶⁹. La proctocolectomía total se asocia con una mayor morbilidad (malnutrición, sepsis, estenosis, síndrome del intestino corto, incontinencia) mientras la colectomía total no elimina completamente el riesgo de cáncer rectal¹⁶⁸. En el caso de PAFA, la cirugía profiláctica se relega sólo a los casos en los que no sea posible un adecuado seguimiento endoscópico⁴⁶.

Para las afectaciones extracolónicas se recomienda seguimiento del duodeno mediante gastroduodenoscopia cada 1-5 años a partir de los 35 años dependiendo de los hallazgos, ecografía tiroidea anual desde el inicio y resonancia magnética o tomografía computarizada de abdomen en caso de tener antecedentes familiares de tumores desmoides^{32,84,90}.

7.8.2. Poliposis asociada a *MUTYH*

En cuanto a PAM, los portadores de mutaciones bialélicas u homocigotos deberán realizarse colonoscopias a partir de los 20 años cada 1 o 2 años. Al igual que en el caso de PAF, se recomienda también gastroduodenoscopia a partir de los 30-35 años a intervalos más amplios (cada 3-5 años en función de la severidad de los adenomas hallados)^{32,148}. El seguimiento tras estudio genético de los individuos portadores de mutaciones en *MUTYH* se dirigen a aquellos portadores de mutaciones bialélicas que son los casos que está demostrado que aumentan el riesgo de desarrollar CCR al ser un síndrome de herencia recesiva. Esto deja fuera a los portadores heterocigotos ya que, hasta la fecha, no hay evidencia de su implicación en el aumento del riesgo de desarrollo de pólipos ni de CCR^{106,170,171}. Por ello, para los portadores sanos heterocigotos en *MUTYH* no hay establecido un plan de seguimiento específico a seguir, pero se puede recomendar un inicio de colonoscopias cada 5 años a partir de los 40 años³².

7.8.3. Otros síndromes adenomatosos

Para el caso de los síndromes asociados a otros genes menos prevalentes, las recomendaciones son similares entre ellos. En general, se recomienda realizar

colonoscopias en un intervalo entre uno y tres años, dependiendo de los hallazgos encontrados, en pacientes portadores de variantes patogénicas monoalélicas en los genes *POLE*, *POLD1*, *AXIN2*, y bialélicas en los genes *MLH3*, *MSH3*, *MBD4* y *NTHL1*. En el síndrome asociado a este último gen se añade la recomendación de realizar endoscopia digestiva alta para el cribado de cáncer duodenal. La edad de inicio de estas pruebas se establece sobre los 25 – 30 años. Actualmente, no existen recomendaciones para el cribado de otras patologías extraintestinales en estos síndromes^{83,84,90}.

7.8.4. Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

Los portadores de mutaciones patogénicas en *STK11* deben realizarse una colonoscopia, endoscopia alta y endoscopia con cápsula de video de manera bianual a partir de los 18 años. En los niños, las pruebas deben comenzar a los 8 años de edad o antes, aumentando la frecuencia si hay obstrucción gastrointestinal o pérdida de sangre. Para la detección del cáncer de mama, se deben realizar mamografías y resonancias magnéticas anuales a partir de los 30 años. La vigilancia del cáncer ginecológico incluye exámenes pélvicos anuales y pruebas de Papanicolaou a partir de los 18 años, con la posibilidad de realizar ecografías pélvicas anuales. La detección del cáncer de páncreas con ultrasonido endoscópico y/o resonancia magnética debe iniciarse anualmente a los 30 años o 10 años antes del diagnóstico más temprano en la familia. Se recomienda que los niños de 8 a 10 años se sometan a un examen físico anual para monitorear signos de pubertad precoz, junto con un examen testicular anual. También se recomienda educación sobre los síntomas del cáncer de pulmón y el abandono del tabaquismo^{84,90}.

7.8.5. Síndrome de Poliposis Juvenil (SPJ)

Se recomienda realizar colonoscopia y endoscopia alta a partir de los 12 a 15 años, con un seguimiento de 2 a 3 años. Si se detectan pólipos, los intervalos deben acortarse según el tamaño, número y patología de los mismos. En portadores de mutación en *BMPR1A* cursan con un fenotipo gástrico más leve, por lo que los intervalos pueden alargarse en ausencia de pólipos. Se debe considerar la gastrectomía y/o colectomía si la anemia no puede controlarse mediante endoscopia^{84,90}.

7.8.6. Síndromes de tumores hamartomatosos asociados a PTEN (PHTS)

El manejo de estos pacientes incluye exámenes clínicos de mama a partir de los 25 años o entre 5 y 10 años antes del diagnóstico más temprano en la familia. Se aconsejan de igual manera mamografías y resonancias magnéticas anuales a partir de los 30 años. Para el cáncer de endometrio, debido a su alta sensibilidad y especificidad, se puede considerar una biopsia cada 1 o 2 años a partir de los 35 años. Se debe realizar ecografía de tiroides anuales desde edades tempranas. La colonoscopia está recomendada a partir de los 35 años, con seguimientos cada 5 años o con mayor frecuencia según los hallazgos. Si un familiar ha sido diagnosticado de CCR antes de los 40 años, el cribado debe comenzar entre 5 y 10 años antes de la edad del diagnóstico más temprano. Además, recomienda realizar ecografías renales cada 2 años a partir de los 40 años. También se aconsejan exámenes dermatológicos anuales para la detección temprana de melanoma^{84,90}.

7.8.7. Síndrome poliposis mixta y serrada

Dada la bajísima incidencia de los casos asociados a componente genético en las poliposis serradas y mixtas, la fuerza de las recomendaciones de test genético en estos síndromes es débil. Las indicaciones de seguimiento son muy similares a las descritas que para aquellos sin componente genético pero con el mismo fenotipo^{84,90}.

En el caso de la poliposis serrada, se debe realizar una colonoscopia en presencia de síntomas y eliminar todos los pólipos de ≥ 5 mm. Después de una polipectomía completa, el seguimiento debe programarse de 1 a 3 años, dependiendo del número y tamaño de los pólipos. Si la carga de pólipos se vuelve inmanejable, se debe considerar la derivación a cirugía. Para la poliposis mixta, las recomendaciones son iguales que para los SPH adenomatosos de menor incidencia: colonoscopia cada 3 años, con la posibilidad de reducir los intervalos a anuales o bienales en el caso de que se detecten pólipos, comenzando entre los 25 y 30 años de edad^{84,90}.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El incremento en las solicitudes de estudios genéticos ha generado la necesidad de optimizar los recursos materiales y humanos. La implementación de un modelo de probabilidad para predecir la necesidad de estos estudios en pacientes con sospecha de SPH permitirá ofrecer un servicio eficiente y de calidad, reduciendo tiempos de espera y minimizando el impacto en los pacientes.

Objetivos

Para probar la hipótesis planteada se proponen los siguientes objetivos a alcanzar:

- Evaluar la prevalencia de pacientes con test positivo para SPH en nuestro entorno, con el fin de determinar la eficiencia de los test genéticos.
- Mejorar la eficacia diagnóstica de las poliposis adenomatosas atenuadas mediante el desarrollo de una calculadora de probabilidad, optimizando la identificación de los pacientes en riesgo y facilitando la toma de decisiones clínicas.
- Optimizar el diagnóstico de enfermedades *de novo* a través del análisis en trío, permitiendo un enfoque más preciso y personalizado en la detección de mutaciones *de novo*, mejorando así el manejo clínico de estas patologías.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de tipo observacional retrospectivo para comprobar el rendimiento de los estudios genéticos de nuestro centro. Se calculó la tasa de resultados positivos desglosado por tipo de SPH sospechado: adenomatoso, adenomatoso atenuado y hamartomatoso.

1. Pacientes

Los pacientes seleccionados fueron aquellos derivados al Laboratorio de Oncología Médica para estudio genético por sospecha de poliposis hereditaria. La identificación se realizó a partir de la base de datos del Laboratorio de Oncología Médica del Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro – Segovia Arana (IDIPHISA) que recoge los pacientes a los cuales se les hizo estudio genético por sospecha de SPH, en el período comprendido entre 2015 y 2023 (N=152). Los criterios de derivación a estudio genético se basaron de acuerdo con las directrices de la CAM seguidas por nuestro centro¹⁴⁸.

Todos los datos clínicos y demográficos se obtuvieron a partir de informes médicos recogidos en la aplicación de historia clínica electrónica del hospital. Los datos generados se trabajaron y guardaron exclusivamente en carpetas de acceso restringido, accesibles únicamente desde el hospital. Se realizó asesoramiento genético pre-test y se obtuvo el consentimiento clínico para las pruebas genéticas. Además, se obtuvo el consentimiento informado por escrito tanto para la realización del estudio genético como para la publicación de los datos de los pacientes. El estudio recibió la aprobación del comité de ética del Hospital Puerta de Hierro (código interno: PI_48/24) y fue llevado a cabo según lo establecido en la Declaración de Helsinki (**Anexo 1**).

2. Colonoscopias

La mayoría de las colonoscopias, así como su estudio anatomopatológico, se realizaron en nuestro centro. Algunos pacientes acudieron derivados de centros, cuyos datos se recopilaron a través de la información reflejada en la historia clínica electrónica, y a través del visor HORUS.

En las colonoscopias realizadas en nuestro hospital, el procedimiento rutinario consistió en llegar hasta ciego y estudiar minuciosamente todo el tracto colónico en

recorrido inverso hasta ano. Los hallazgos de la colonoscopia se reflejaron en un sistema de documentación, ENDOBSE® (Olympus Corporation, Tokyo, Japón), anexo a la plataforma electrónica de historia clínica. En este sistema se recopilaban todos los datos de la exploración colónica: calidad de la preparación, tipo de sedación, número de pólipos, localización y tipología aparente, a la vez que datos del paciente relevantes para la exploración como razón del estudio endoscópico y medicación.

En caso de presentar una preparación subóptima, el paciente era vuelto a citar en un periodo de un mes para repetir la colonoscopia en mejores condiciones. Si presentaba lesiones que imposibilitaban la introducción del colonoscopio hasta ciego, se volvía a realizar colonoscopia una vez eliminado el tumor, contando los pólipos encontrados como parte de los hallazgos de la primera colonoscopia.

Las polipectomías se realizaron durante las colonoscopias siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endoscopias Gastrointestinales¹⁷². En caso de mala tolerancia o procedimiento demasiado largo, se citaba al paciente de nuevo en 6 meses para retirar los pólipos restantes. A efectos de la recogida de datos, los pólipos resecados por estas circunstancias se contaron en conjunto como hallazgos de la primera colonoscopia realizada donde se evidenciaron.

3. Estudio histológico

Los pólipos resecados fueron enviados al servicio de Anatomía Patológica para su clasificación histológica. Las muestras fueron procesadas mediante parafinado y luego teñidas con hematoxilina y eosina para su posterior estudio microscópico.

La clasificación de los pólipos se realizó de acuerdo con su histología, siguiendo los criterios establecidos por la OMS⁷³. Los pólipos se clasificaron en los siguientes grupos: adenoma tubular (AT), adenoma vellosa (AV), adenoma túbulo-vellosa (ATV), pólipo hiperplásico (PH), pólipo serrado (PS) y pólipo hamartomatoso (PHa). Los resultados histológicos se reflejaron en informes disponibles a través de la plataforma de historia clínica.

Todos los datos relativos a los pólipos se recogieron desde el inicio del estudio digestivo hasta la fecha de realización del test genético.

4. Estudio genético

4.1. Adquisición de muestras

En el Hospital Puerta de Hierro las muestras con las que se trabajó fueron de tipo sangre total y se obtuvieron mediante venopunción extraídas en tubo con anticoagulante de ácido etilendiaminatetraacético dipotásico (EDTA 2 BD Vacutainer®, Becton, Dickinson and Co., Franklin Lakes, NJ, EE. UU.).

Las muestras se extrajeron en la consulta de Consejo Genético transportadas en condiciones óptimas de tiempo y temperatura al Laboratorio de Oncología Médica.

4.2. Extracción y cuantificación del ADN

Una vez recepcionadas, se procedió a la extracción del ADN mediante el kit **Maxwell RSC whole blood** (Promega Corporation, Madison, WI, EE. UU.). Este equipo utiliza partículas paramagnéticas que actúan como fase sólida móvil que permite la captura, lavado y elución del material genético a través de los distintos pocillos de reacción. Este método evita la transferencia residual de reactivos permitiendo una purificación óptima¹⁷³.

Para la cuantificación de la concentración del ADN obtenido, se utilizó **Qubit 4 Fluorometer** (Thermo Fisher, Waltham, MA, EE.UU.). El método utiliza la técnica de fluorimetría que se basa en la capacidad de unión de compuestos fluorescentes a moléculas de ADN, de tal manera que se puede determinar el número de moléculas que hay en una muestra a través de la cantidad de fluorescencia detectada¹⁷⁴.

Antes de realizar la cuantificación de las muestras se llevó a cabo una calibración del aparato mediante dos estándares, preparados con 10µL de estándar y 190µL de **Qubit Working Solution** para cada estándar. Una vez obtenida la curva de calibración de calidad, se procedió a la cuantificación de las muestras añadiendo 198µL de **Qubit Working Solution** a 2µL de muestra. Para todas las muestras se utilizó el ensayo 1x dsDNA High Sensitivity.

4.3. Análisis genético

El estudio genético se realizó mediante secuenciación masiva con el secuenciador **MiSeq v2 System de Illumina** (Illumina Inc., San Diego, CA, EE. UU.). Este

anizador se caracteriza por una longitud de lectura de 250pb, con un rendimiento entorno a los 8,5Gb con lo que proporciona hasta 30 millones de lecturas, con un Q-score de 30 (Q30) para más del 75% de las bases¹⁷⁵. La escala de calidad Phred o Q-score se utiliza para evaluar la calidad de la secuenciación indicando la probabilidad de que una base haya sido erróneamente incorporada a la secuencia. El Q-score se correlaciona con la probabilidad logarítmicamente, de tal manera que un Q30 indica que habrá una base incorrecta por cada 1000 secuenciadas (**Tabla 1**).

Q-score	Probabilidad de base incorrecta	Exactitud de base incorporada
10	1 en 10	90%
20	1 en 100	99%
30	1 en 1000	99.9%
40	1 en 10000	99.99%
50	1 en 100000	99.999%

Tabla 1. Relación de Q-score con la exactitud de secuenciación

El proceso de secuenciación se puede dividir en: preparación de librerías, secuenciación y análisis bioinformático.

Preparación de librerías

La preparación de librerías es el paso inicial para acondicionar las muestras de ADN al secuenciador. En el inicio de la fase de librerías se realizaron diluciones con IDTE (10mM Tris, 0.1mM EDTA) de las muestras para unificar la concentración final de 200ng en 30µL.

Primero se requirió una etapa de fragmentación enzimática donde se fracciona el ADN para conseguir secuencias más manejables. Además, se añaden reacciones de reparación de extremos (*end-repair*) y adición de colas de adenina (*A-tailing*) para garantizar una ligación eficiente de los adaptadores antes de la secuenciación¹⁷⁶. Estos adaptadores están compuestos por tres secciones (**Figura 13**):

- cebadores
- índices
- regiones P5 y P7

Los cebadores son oligonucleótidos que flanquean la región diana a amplificar y que funcionan como anclaje para iniciar la secuenciación posterior. Les siguen los índices a modo de código de barras que etiquetan de manera inequívoca la muestra de cada paciente para poder ser identificadas en el análisis final, lo que permite secuenciar varios pacientes al mismo tiempo. Finalmente, en los extremos se añaden dos secuencias denominadas P5 y P7 que son complementarias a los oligonucleótidos localizados en la célula de flujo del secuenciador con la función de actuar como anclaje al soporte.

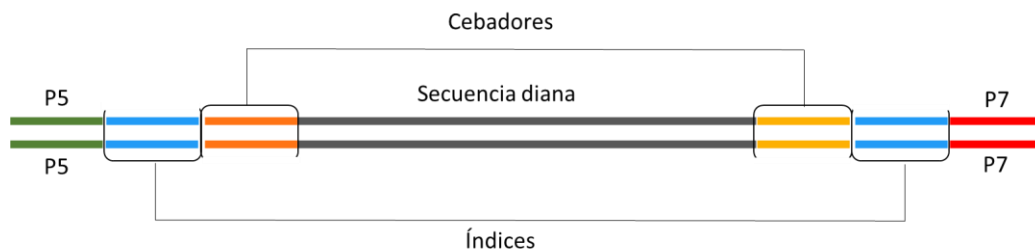


Figura 13. Estructura final de fragmento de librería. La secuencia diana está directamente flanqueada por los cebadores necesarios para la reacción de PCR posterior, seguidos de las secuencias índice necesarias para la identificación final y las denominadas P5 y P7 complementarias al soporte. Adaptado de Illumina¹⁷⁷.

Estos fragmentos pasaron por varias etapas de lavado y selección de tamaños para luego proceder a la amplificación de la librería. Tras purificar las librerías, se realizó una cuantificación y control de calidad. La cuantificación se realizó con el **Qubit 4 Fluorometer** (Thermo Fisher) anteriormente explicado. Para verificar la calidad de los fragmentos de ADN obtenidos (óptima entre 300 y 700pb) se utilizaron chips del kit **High Sensitivity DNA** y el analizador **Agilent 2100 Bioanalyzer** (Agilent Technologies, Inc, Santa Clara, CA, EE.UU.) que utiliza un sistema de electroforesis en microfluído para la medición de los tamaños de los fragmentos. Todas las muestras presentaron un tamaño dentro del rango aceptable con una media de 448pb (**Figura 14**). Una vez hecha la comprobación se realizó el *pool* cogiendo el volumen correspondiente a 150ng de cada librería individual. Por cada carrera de secuenciación se prepararon dos *pools* de 12 muestras cada uno.

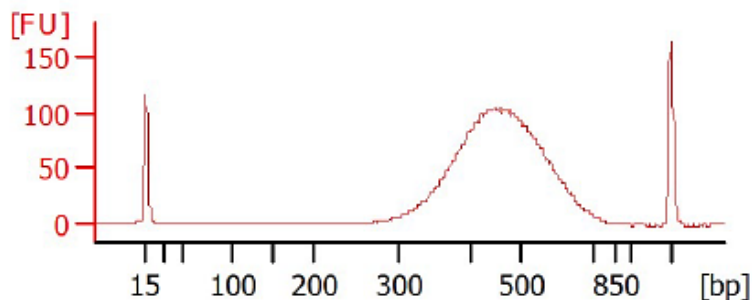


Figura 14. Ejemplo de una electroforesis de una muestra. Se observa en la distribución de los fragmentos ADN que la mayoría tienen un tamaño alrededor de los 450 pb.

El siguiente paso antes de la secuenciación es la hibridación. Aquí se eligieron las secuencias de interés mediante la hibridación con sondas específicas. En este caso, se utilizó el kit **Hereditary Cancer Solution** (HCS) (Sophia Genetics, Lausanne, Suiza) siguiendo las instrucciones del fabricante¹⁷⁸. Este kit contiene un panel con 27 genes implicados en los principales cánceres hereditarios, entre los que se encuentra los asociados a SPH, señalados en negrita: *ABRAXAS1* (NM_139076), *ATM* (NM_000051), ***APC*** (NM_000038), *BARD1* (NM_000465), *BRCA1* (NM_007294), *BRCA2* (NM_000059), *BRIP1* (NM_032043), *CDH1* (NM_004360), *CHEK2* (NM_007194), *EPCAM* (NM_002354), *MLH1* (NM_000249), *MRE11* (NM_005591), *MSH2* (NM_000251), *MSH6* (NM_000179), ***MUTYH*** (NM_001128425), *NBN* (NM_002485), *PALB2* (NM_024675), *PIK3CA* (NM_006218), *PMS2* (NM_000535), *PMS2CL*, ***PTEN*** (NM_000314), *RAD50* (NM_005732), *RAD51C* (NM_058216), *RAD51D* (NM_002878), ***STK11*** (NM_000455), *TP53* (NM_000546), *XRCC2* (NM_005431).

Una vez terminada la reacción, se purificaron las muestras mediante el uso de gránulos magnéticos de estreptavidina. Las sondas utilizadas para la selección de secuencias de interés están marcadas con biotina que se unen a las partículas magnéticas a través de la estreptavidina, permitiendo la selección de los fragmentos hibridados y la eliminación del resto de moléculas no deseadas.

Finalmente, se realizó una amplificación para enriquecer los fragmentos a secuenciar y posterior purificación. Con este producto, se procedió a la secuenciación de las muestras.

Secuenciación

La metodología del secuenciador por síntesis de **MiSeq v2 System de Illumina** (Illumina Inc) se basa en la utilización de pares de bases marcadas con cuatro fluoróforos distintos para cada base (A, T, G, C) que emiten a una longitud de onda específica. La secuenciación se lleva a cabo mediante la repetición del mismo ciclo de tres pasos (**Figura 15**):

- Incorporación de las bases marcadas. El proceso comienza con la extensión de los cebadores a partir de los cuales se irá incorporando la base correspondiente complementaria a la secuencia. Estas bases contienen un grupo terminador que impide la incorporación de una segunda, por lo que la síntesis se realizará base a base por cada ciclo. Las bases no utilizadas se eluyen por lavado.
- Obtención del espectro de emisión. Mediante la excitación del compuesto fluoróforo por una fuente de luz adecuada, se emite una longitud de onda concreta que permite conocer la base añadida en cada ciclo.
- Escisión del fluoróforo y del grupo terminador. Permite la incorporación de una nueva base iniciando el ciclo nuevamente.

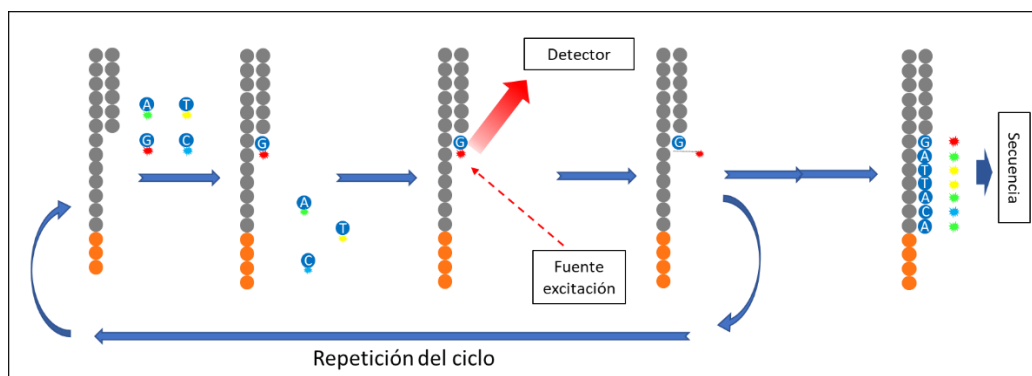


Figura 15. Proceso de secuenciación por síntesis. Adaptado de Illumina¹⁷⁷

La longitud de las lecturas dependerá del número de ciclos. Además, se trata de una secuenciación de extremos emparejados (*paired-end reads*), la cual consiste en leer un fragmento de ADN desde un extremo, y luego reiniciar el proceso en la dirección opuesta. Esta metodología no solo produce el doble de lecturas, sino que también permite una alineación más precisa y facilita la detección de reordenamientos estructurales.

Al finalizar la secuenciación, el analizador devuelve los datos de calidad de cada carrera, incluyendo la densidad de clúster (cantidad de amplificación de los distintos fragmentos de ADN), el porcentaje de clústeres que pasan el filtro de calidad, el Q30 y la cantidad de información recabada (**Tabla 2**). El criterio principal para la aceptación de la secuenciación, conforme a las especificaciones del fabricante¹⁷⁹, se basa en la densidad, con valores óptimos estimados entre 1000 y 1200 K/mm²

Carrera	Densidad (K/mm ²)	% Cluster PF	≥ Q30 (%pb)	Rendimiento (Gb)
1	1068	92,4	91,5	9,0
2	948	94,2	92,9	8,3
3	1205	88,9	90,7	9,6
4	1101	92,9	92,2	9,4
5	1001	93,5	92,2	8,6
6	1095	90,4	91,9	9,0
7	980	91,3	92,2	8,2
8	986	92,4	92	8,4
9	944	92,6	92,1	8,0
10	1257	86,9	90,9	9,7

Tabla 2. Especificaciones de calidad de diez carreras incluidas en el estudio. PF: *passing filter*, pb: pares de bases, Gb: gigabites.

Análisis bioinformático

La gran cantidad de datos generados por la secuenciación es imposible de analizar en su forma bruta, por lo que se requiere un análisis bioinformático. En este caso, dicho análisis se realizó utilizando la plataforma **Sophia DDM-V4** (Sophia Genetics).

Los datos brutos con la secuencia de nucleótidos obtenidos directamente del secuenciador se almacenan en archivos .FASTQ. Por cada paciente se generan dos archivos: uno con las secuencias de todas las lecturas *forward* (sentido 5' -> 3') y otro con todas las lecturas *reverse* (sentido 3' -> 5'). Estos archivos deben subirse de manera emparejada para su procesamiento en el análisis bioinformático posterior. A partir de estos archivos .FASTQ, se realiza un preprocesamiento inicial para eliminar las lecturas que no cumplen con un umbral mínimo de calidad, con el fin de evitar errores en el análisis final que podrían haberse introducido durante la secuenciación. Además, se aplican análisis más avanzados a las lecturas con

calidad heterogénea que superan el primer filtro, pero que aún podrían contener errores.

A continuación, las lecturas se alinean con una secuencia de referencia, que en este caso fue el genoma humano versión GRCh37/hg19. Las secuencias se ubican y ordenan de acuerdo con el genoma de referencia, generando un archivo .BAM.

A partir de este archivo, se lleva a cabo un proceso llamado *variant calling*, que compara la secuencia de la muestra con la de referencia, identificando las diferencias entre ambas. De esta manera, se identifican y se nombran los diferentes cambios. Cada cambio o variante sigue un proceso específico para realizar el *variant calling*, dependiendo de si se trata de un polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*), inserciones o deleciones (InDels) y de variaciones del número de copias (CNV, *copy number variation*). Esto da lugar a un archivo .VCF, en el que se reportan todas las alteraciones identificadas. Además, el archivo incluye información adicional, como la fracción alélica de las variantes, y otros parámetros de calidad que son fundamentales para su interpretación. Entre estos parámetros destacan la longitud de las lecturas (es decir, el número de pares de bases de cada secuencia), la cobertura o profundidad (número de veces que se ha leído una secuencia) y la separación de muestras mediante índices. Estos factores son cruciales para estudiar las variantes y determinar si se trata de variantes genuinas o de errores de secuenciación^{180,181}. Después de aplicar estos filtros, la plataforma muestra las variantes encontradas. Para su clasificación, se siguió la guía del *American College of Medical Genetics* (ACMG)¹⁸². En base a criterios que emplean los habituales tipos de evidencia de variantes (datos poblacionales, datos computacionales, datos funcionales, datos de segregación, ocurrencia *de novo*), esta guía describe un proceso de combinación de criterios para clasificar las variantes en cinco categorías:

- Benigna (clase 1): alta evidencia que respalda que la variante no está relacionada con la enfermedad.
- Probablemente benigna (clase 2): alta evidencia que sugiere que la variante no causa enfermedad.
- Significado incierto (clase 3): evidencia insuficiente para determinar si la variante está asociada con una enfermedad o si es benigna. Esto suele ser

el resultado de datos clínicos limitados, estudios conflictivos o falta de estudios funcionales.

- Probablemente patogénica (clase 4): evidencias de alta probabilidad de patogenicidad, pero existen algunas incertidumbres. Se cumplen los criterios de patogenicidad, pero no en la misma medida que una variante clasificada completamente como patogénica.
- Patogénica (clase 5): alta evidencia que respalda una relación causal entre la variante y una enfermedad.

En el caso de hallazgos de variantes en genes implicados en los SPH, en el informe final se reportaron únicamente aquellas variantes patogénicas (P) y probablemente patogénicas (PP). En el caso de las variantes de significado incierto (VSI) se incluyeron en el informe sólo las que se encontraban en genes que tenían relación con el síndrome estudiado.

Para los hallazgos incidentales, es decir, aquellos que resultan del análisis genético y que, aunque no están relacionados con el motivo principal de la prueba, pueden ser clínicamente relevantes para la salud paciente, se tomaron como guía las recomendaciones del ACMG para su informe¹⁸³. El objetivo principal es mejorar la atención al paciente evitando daños o estrés innecesarios centrándose en identificar condiciones accionables y proporcionando pautas claras sobre cuándo y cómo informar. Así, se informaron sólo las variantes P y PP de una lista específica de genes relacionados con condiciones para las cuales un diagnóstico e intervención temprana podrían tener un impacto significativo en la atención al paciente. En el caso de VSI, no se informaron para evitar ansiedad o confusión innecesarias.

Los resultados reportables de SNP e InDels se confirmaron por secuenciación de Sanger. Para ello, primero se diseñó los cebadores requeridos para cada mutación. Este diseño se llevó a cabo mediante la plataforma online Primer-BLAST (web de acceso: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>), confirmando ausencia de SNPs en los cebadores mediante la plataforma SNPCheck.

La reacción de PCR (**Figura 16A**) y la reacción de secuenciación (**Figura 16B**) se llevaron a cabo en termociclador con las siguientes especificaciones:

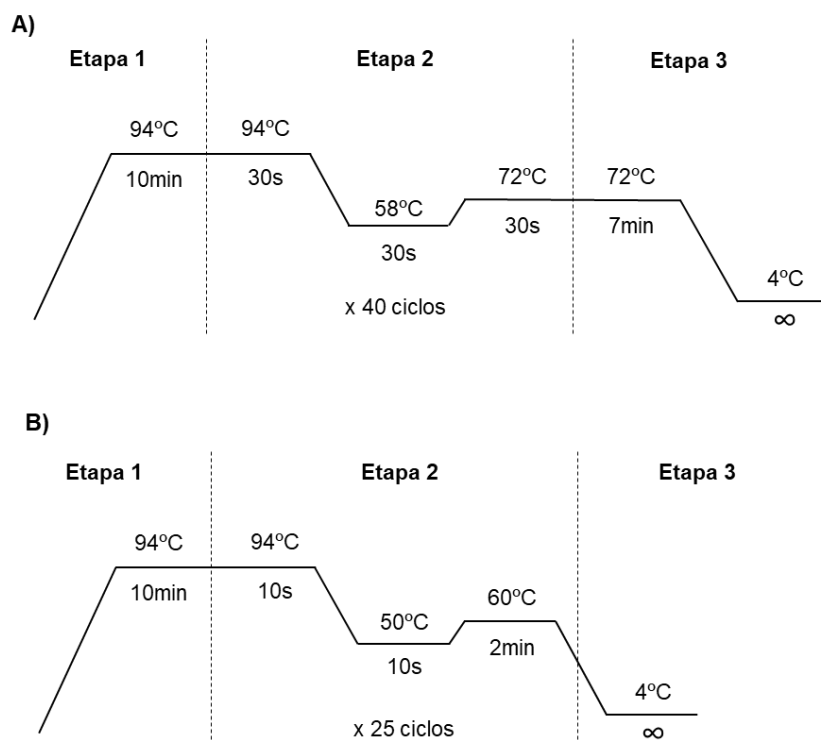


Figura 16. Esquemas de condiciones de reacción de: A) PCR y B) secuenciación, utilizados en el estudio.

La secuenciación se llevó a cabo en un analizador **SeqStudio Genetic Analyzers** (Thermo Fisher, Waltham, MA, EE.UU.) Los cromatogramas se leyeron con el programa **Sequencing Analysis Software v7.0** (Applied Biosystems, Thermo Fisher). La **Figura 17** muestra un ejemplo de lectura.

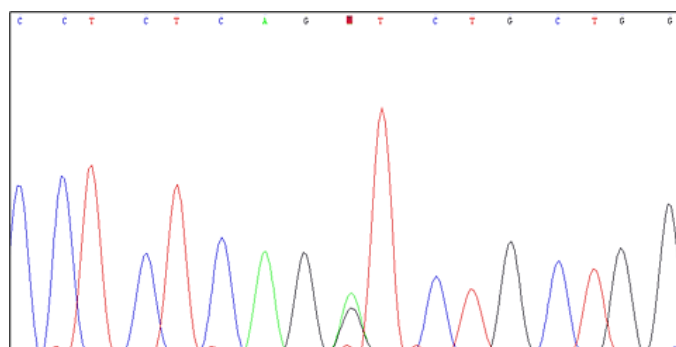


Figura 17. Ejemplo de lectura de secuenciación Sanger por cromatograma. Paciente heterocigoto para la mutación c.1187G>A p.(Gly396Asp) en el gen *MUTYH*.

Para la nomenclatura de las variantes se utilizaron las secuencias de referencia: NM_000038 para *APC*, NM_001128425 para *MUTYH*, NM_001304717 para *PTEN* y NM_000455 para *STK11*.

4.4. Evaluación de los resultados genéticos

Se consideró resultado positivo aquellos que portaban variantes patogénicas (P) y probablemente patogénicas (PP) en los genes relacionados con SPH presentes en el panel de secuenciación (*APC* y *MUTYH* para síndromes adenomatosos y *PTEN* y *STK11* para hamartomatosos). Dado que *MUTYH* es un gen recesivo, las variantes en este gen se clasificaron como casos positivos sólo si se encontraban en homocigosis o heterocigosis compuesta. Por su lado, el grupo de casos negativos englobó a todos los pacientes con variantes no detectadas, variantes benignas y probablemente benignas, VSI o variantes monoalélicas en el gen *MUTYH*.

En los casos de pacientes con resultados de dos mutaciones P/PP en *MUTYH* en heterocigosis, se realizó el estudio a los padres y/o hermanos biológicos para confirmar que las mutaciones se encontraban en diferentes alelos, con el fin de verificar que eran bialélicas. En el caso de no poder realizar estudio genético a familiares, se optó por revisar mediante el visor *Integrative Genomic Viewer* (IGV) las localizaciones alélicas en los casos en los que la cercanía de las mutaciones lo hacía posible (**Figura 18**).

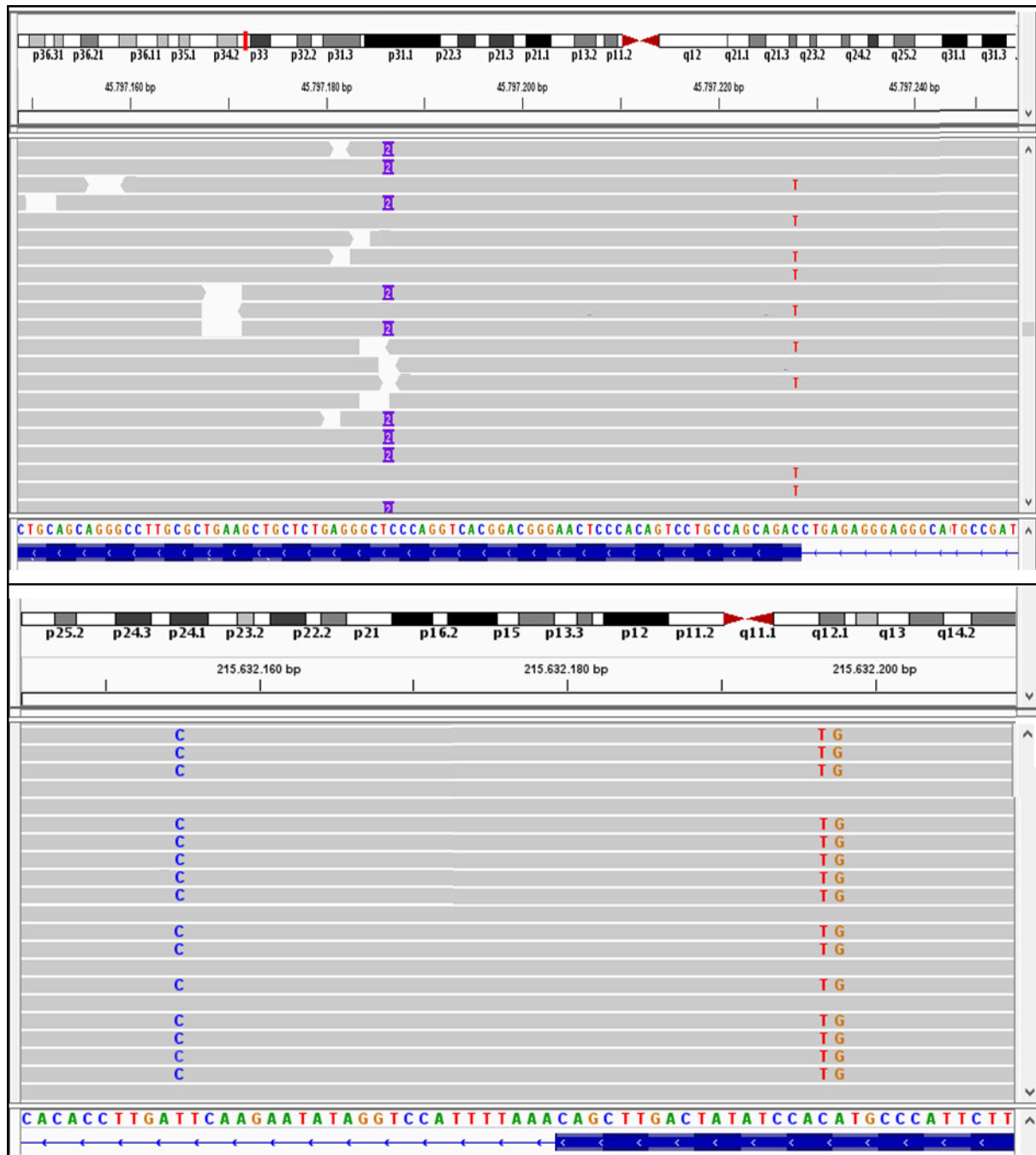


Figura 18. Visualización por IGV. Mutaciones en heterocigosis en distinto alelo (arriba) y en el mismo alelo (abajo). Cada línea gris representa una lectura de fragmento. Si las mutaciones están en diferentes alelos (bialélicas) nunca se hallarán en la misma lectura. Imagen de elaboración propia.

4.5. Análisis trío

Uno de los pacientes presentó un claro fenotipo de poliposis hamartomatosa con desarrollo de carcinoma gástrico, pero obtuvo un resultado negativo en el panel genético. A pesar de la ausencia de antecedentes familiares, la clínica del paciente

daba lugar a una alta sospecha de SPH, por lo que se le realizó un estudio genético ampliado mediante el análisis del exoma clínico en trío.

El propósito del exoma clínico es analizar todos los exones codificantes de proteínas relevantes desde un punto de vista clínico ampliando el abanico de genes estudiados. El análisis en trío permite testar de manera simultánea al caso índice (CI) y los padres biológicos.

El análisis trío ofrece un rendimiento del diagnóstico genético de un 10-15% superior al del estudio en solitario del CI dada su mayor precisión en la identificación de mutaciones relevantes y reducción de falsos positivos al contrastar datos entre los tres miembros del trío. También ahorra tiempo al evitar la necesidad de estudios de segregación parental mediante secuenciación Sanger, lo que permite una mayor rapidez en la identificación de variantes patogénicas, particularmente en enfermedades *de novo*. Además, el coste por diagnóstico del análisis genético en trío ha demostrado ser casi cinco veces menor que el del genético individual, ya que facilita un diagnóstico más ágil y evita análisis adicionales^{184,185}.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que el coste de las distintas estrategias de secuenciación depende del contexto por lo que no siempre resulta más rentable iniciar el estudio genético en trío. En casos donde la probabilidad de una enfermedad genética es alta, basándose en una fenotipificación precisa del paciente, lo más eficiente es comenzar con un estudio más dirigido, como un panel genético, y proceder a ampliar el estudio por exoma en trío sólo si el resultado es negativo, como se hizo en este caso¹⁸⁵.

El kit utilizado fue el **Clinical Exome Solution v.3** (Sophia Genetics). Este kit utiliza sondas para secuenciar 4728 genes con un margen de 5 pb para las regiones intrónicas, además del genoma mitocondrial entero y alrededor de 200 variantes patogénicas ubicadas en regiones no codificantes¹⁸⁶. Como espécimen, se recurrió a la misma muestra tomada para hacer el panel genético inicial. La muestra de los padres fue sangre total, a la cual se le realizaron los mismos pasos de extracción, purificación de ADN que los indicados anteriormente.

En cuanto a la secuenciación, se utilizó el analizador **NextSeq 550Dx** (Illumina) que cuenta con un rendimiento de más de 90Gb, una longitud de lectura de 150pb y un Q30 para más del 75% de las bases¹⁸⁷.

Los resultados se analizaron con el software Sophia DDM. En este caso, se incorporó al estudio un apartado de análisis de tríos donde se comparan las variantes encontradas en el paciente y las halladas en los progenitores. De esta manera, se agiliza la interpretación al acotar las posibles variantes candidatas.

De manera paralela, al paciente se le practicó una gastrectomía. De ella se tomaron muestras de dos zonas diferentes: una procedente del adenocarcinoma y otra de un pólipo hiperplásico. Se realizó un estudio genético de ambas zonas, utilizando muestras de tejido montadas en soporte de parafina preparadas durante el estudio anatomopatológico. El ADN de estas muestras se extrajo mediante **Maxwell RSC** usando el kit **Tissue DNA** (Promega). El estudio genético fue dirigido mediante secuenciación Sanger.

5. Calculadora

Dado que los pacientes con PAA fueron los que presentaron una tasa de resultados negativos más alta, se eligió esta cohorte de pacientes para desarrollar un modelo de probabilidad para optimizar su selección y mejorar el rendimiento del estudio genético.

Para ello, se eligieron todos los casos de PAA confirmada por colonoscopia, con o sin cáncer colorrectal, y que reunieron la totalidad de los siguientes requisitos de inclusión y ninguno de exclusión (N=138).

Parámetros de inclusión:

- Presencia de más de 10 y menos de 100 pólipos adenomatosos detectados por colonoscopia
- Tener resultados de estudio genético
- Tener una historia completa de colonoscopias
- Contar con estudio histopatológico de los pólipos resecados
- Consentimiento informado firmado en vigencia con la normativa actual

Parámetros de exclusión:

- Historia clínica incompleta
- Presentar 2 o más pólipos hamartomatosos
- Informes de colonoscopias incompletos
- Consentimiento no firmado

Una vez reunidos los pacientes, se creó una base de datos donde se recogieron los siguientes parámetros para cada uno:

- Número de historia clínica
- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Edad al estudio genético
- Histología y número de pólipos al estudio genético
- Resultado del estudio genético
- Historia personal de CCR
- Antecedentes familiares de pólipos y/o CCR
- Consumo de tabaco

5.1. Estudio comparativos

A continuación, se realizaron estudios de comparación de estos parámetros entre los pacientes con resultado positivo y negativo para evidenciar aquellos que caracterizaran mejor el primer grupo.

Los datos de edad se refieren a la edad en años en el momento de la prueba genética. El número de pólipos se refiere al total acumulativo de adenomas hasta la realización del estudio genético.

En el estudio de comparación se incluyeron además, otras características fenotípicas como el sexo, el desarrollo o no de CCR, antecedentes familiares de CCR, el hábito tabáquico y la histología de los pólipos encontrados. Para el estudio de comparación de histología se utilizaron todos los tipos de pólipos, incluyendo los pólipos hiperplásicos y serrados. Hubo algunos informes que describían los pólipos resecaos simplemente como "adenomatosos" sin subclasificación, por lo que se nombraron como pólipos adenomatosos "no clasificados" y sólo se consideraron en

la comparación entre pólipos adenomatosos y no adenomatosos, pero no en la comparación de subtipos.

Utilizando la edad y el número de adenomas, se realizó un modelo logístico para relacionarlas a la presencia o ausencia de alteraciones genéticas.

Una vez establecido el modelo, se calculó el gasto que habría generado su aplicación retrospectiva en la cohorte de estudio. El coste por muestra se calculó teniendo en cuenta todos los materiales utilizados desde la recepción de la muestra en el laboratorio: el precio de la extracción de ADN, el kit para la librería, el cartucho de secuenciación, los materiales fungibles (puntas, tubos) y el gasto de personal. Este último se estimó en una hora de trabajo del técnico de laboratorio para el procesamiento de una muestra y otra hora para el facultativo en la elaboración del informe correspondiente a cada paciente.

5.2. Cohorte de validación externa

Para validar el modelo, se utilizaron dos cohortes de datos independientes procedentes de hospitales de nuestra misma región (N=259). Los conjuntos de datos se obtuvieron del Hospital Universitario 12 de Octubre (n=162) y del Hospital Universitario Infanta Leonor (n=97). Los datos recibidos de estos centros incluyeron sólo sexo, número de adenomas y edad al test genético y el resultado de este.

Los datos utilizados para la validación externa del modelo provinieron de pacientes seguidos en los hospitales 12 de Octubre e Infanta Leonor. La extracción, secuenciación y análisis de resultados fueron realizados en cada centro en base a sus equipos y protocolos normalizados de trabajo, que se describen a continuación.

En el Hospital Universitario 12 de Octubre, la extracción de ADN de sangre completa se realizó utilizando el kit **Maxwell RSC Whole Blood** (Promega). Para el test genético se empleó el kit de sondas **Custom Hereditary Cancer Solution (CHCS)** (Sophia Genetics). Los genes incluidos en el kit de secuenciación fueron *APC*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *AXN2* y *NTHL1*. La secuenciación se llevó a cabo con **MiSeq** (Illumina) y el análisis de software con **Sophia DDM-V4** (Sophia Genetics). Las variantes patogénicas o probablemente patogénicas identificadas mediante

secuenciación masiva fueron validadas posteriormente mediante secuenciación Sanger.

El Hospital Infanta Leonor utilizó el kit **QIAamp Blood DNA** (QIAcube, Qiagen N.V., Hilden, Alemania) para la extracción y purificación del ADN a partir de sangre periférica. El estudio genético se realizó mediante secuenciación masiva con tecnología **MiSeq** (Illumina), utilizando el kit **SureSelect QXT Target Enrichment** (Agilent Technologies, Inc, Santa Clara, CA, EE.UU.) para la región codificante y zonas adyacentes de los genes analizados (*APC*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *NTHL1*, *MSH3*). El análisis bioinformático se realizó utilizando *pipelines* de análisis personalizados, asistidos por el software **SureCall** y **Alissa Interpreter** (Agilent). La secuenciación Sanger se empleó para confirmar los SNPs relevantes.

6. Estadística

En los estudios de comparación, se utilizó primeramente la prueba de Shapiro-Wilk para verificar la normalidad. Para comparaciones no paramétricas, se emplearon la prueba de Chi-cuadrado y la prueba de Mann-Whitney para variables nominales y ordinales, respectivamente.

Se utilizó una regresión logística multivariable (logit) para establecer la asociación entre obtener un resultado positivo en la prueba genética (variable dependiente) y la edad y el número de pólipos adenomatosos (variables independientes). El modelo fue validado internamente a través del comando `bsvalidation` en Stata, que realiza una validación interna mediante calibración y discriminación¹⁸⁸. Se utilizaron técnicas de remuestreo mediante *bootstrapping*, con 500 repeticiones. Para evaluar la calibración, se confrontaron gráficamente los quintiles de los riesgos observados y esperados de tener el evento. Si la calibración es perfecta, la línea entre los dos riesgos se ubica en la diagonal principal del gráfico. La razón esperado/observado (E/O) debía ser igual a 1, la calibración en general (CITL) debía ser 0 y la pendiente debía ser igual a 1. La discriminación se midió mediante el área bajo la curva (AUC, del inglés *area under the curve*) de la curva ROC, con valores que van desde 0,5 para ninguna discriminación hasta 1,0 para discriminación perfecta.

El modelo también fue validado externamente con dos poblaciones diferentes de hospitales terciarios en nuestra región. La calibración se evaluó mediante el test de

Hosmer-Lemeshow cuyo valor p superior a 0,05 rechaza diferencias significativas entre los valores observados y los predichos por el modelo. La discriminación se evaluó mediante AUC junto con el Brier Score, con un rango entre 0 y 1, siendo el valor más bajo una predicción más precisa.

A partir de la probabilidad predicha por el modelo, se buscó un punto de corte óptimo con la máxima sensibilidad y se desarrolló una calculadora disponible online en <https://investigacionpuertadehierro.com/laboratorio-biopsia-liquida/>.

Para acreditar la autoría de la calculadora y obtener derechos exclusivos sobre su exhibición, modificación y protección frente al uso por terceros, se registró un *copyright* bajo derechos de propiedad intelectual. Este proceso se llevó a cabo a través de la plataforma Safe Creative (<https://www.safecreative.org/es>), donde se inscribió la fórmula de la calculadora, su propósito, el alcance de su uso y los autores involucrados.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa MedCalc Statistical Software versión 11.4.2.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) y Stata v18 (StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC.).



RESULTADOS

1. Estudio descriptivo

El total de pacientes derivados por sospecha de SPH fue de 152. De ellos, 5 casos desarrollaron 100 o más adenomas, 145 presentaron entre 10 y 99 adenomas, 2 casos presentaron poliposis hamartomatosa.

1.1. Poliposis adenomatosas

De los pacientes con más de 100 adenomas (n=5), todos presentaron mutaciones en *APC*. Todas se clasificaron como variantes P/PP a excepción de un caso, cuya variante no tenía información suficiente y se clasificó como VSI.

Caso 1

La paciente fue remitida a colonoscopia tras resultado positivo en la prueba de cribado de CCR mediante sangre oculta en heces. Se identificaron más de 100 pólipos, varios de los cuales fueron resecados, todos con histología de AT.

En la historia familiar, destacó un hermano diagnosticado de poliposis a los 50 años, y en la línea materna, un tío con CCR a los 65 años y una tía con poliposis, cuyo hijo fue diagnosticado de CCR a los 40 años. La madre falleció de un cáncer abdominal a edad avanzada pero no se pudo obtener la etiología exacta del mismo (**Anexo 2**).

El estudio genético de la paciente reveló la mutación probablemente patogénica c.1743+1G>T en el gen *APC* en heterocigosis. El hermano se realizó un panel genético con resultado negativo.

Caso 2

El paciente fue remitido a consulta del Servicio de Digestivo por hemorragia digestiva alta donde la gastroscopia y el posterior estudio de anatomía patológica evidenciaron un adenocarcinoma gástrico. Además, el paciente contaba con antecedentes personales de PAF, tratada con colectomía total hacía 30 años.

En cuanto a antecedentes familiares, la rama materna fue particularmente informativa: la madre presentaba poliposis, una tía (hermana de la madre) diagnosticada de cáncer gástrico a los 50 años, con tres hijos afectados de poliposis, otro tío diagnosticado de CCR a los 49 años con una hija afectada de poliposis, y un

tercer tío con CCR a los 51 años con dos hijos afectados de poliposis. El paciente también informó de tías abuelas maternas con CCR y cáncer gástrico (**Anexo 2**).

El estudio genético confirmó que el paciente era portador de la mutación patogénica c.802G>T p.(Glu268Ter) en el gen *APC* en heterocigosis.

Caso 3

La paciente estaba en seguimiento por el Servicio de Digestivo por antecedentes personales de poliposis adenomatosa, intervenida con colectomía total a los 20 años.

Su padre también había sido colectomizado por presencia de múltiples pólipos a los 27 años, al igual que 6 de sus hermanos (tíos de la paciente) y dos primos, hijos de estos tíos. Todos presentaron múltiples pólipos y fueron tratados mediante resección colónica (**Anexo 2**).

El estudio halló un reordenamiento genético en heterocigosis que implicaba la pérdida del exón 1 del gen *APC*.

Caso 4

La paciente acudió por molestia abdominal de varios meses de evolución, sin otras alteraciones digestivas ni rectorragia. El estudio por colonoscopia reveló más de 100 lesiones, de las cuales se estudiaron histológicamente 65, siendo 64 AT y 1 ATV. Ante estos hallazgos, se le practicó una colectomía con preservación rectal.

Entre los antecedentes familiares consta un caso CCR a los 65 años en una tía materna. Por la rama paterna, una tía fue diagnosticada de CCR a los 65 años, cuya hija estaba afectada de poliposis, y un tío con cáncer gástrico a los 73 años (**Anexo 2**).

En el estudio genético se halló la mutación patogénica c.249del p.(Gly84fs) en el gen *APC*, en heterocigosis.

Caso 5

El paciente fue remitido a estudio por colonoscopia por rectorragia. Ante la presencia de múltiples de pólipos, se le realizó una colectomía subtotal, cuya pieza mostró por estudio patológico 95 AT y 8 ATV.

Como antecedentes familiares solo se registró un caso de cáncer gástrico en su padre, diagnosticado a los 63 años. El resto de la familia paterna, que incluía a 9 tíos y ambos abuelos, estaba sana, al igual que la familia materna (**Anexo 2**).

No se identificaron mutaciones claramente patogénicas en la muestra remitida del paciente. El estudio por panel halló la variante c.-30467_-30466delinsC en heterocigosis en el gen *APC* clasificada en la base de datos ClinVar como de significado incierto. No fue posible comprobar el componente hereditario de esta variante debido al fallecimiento de los padres.

1.2. Poliposis hamartomas

En cuanto a poliposis hamartomas, se detectaron dos pacientes con presencia de este tipo de pólipo.

Caso 1

El primero caso se trató de una paciente de 30 años con historia personal de poliposis hamartomatosa tanto colónica como gástrica, que fue intervenida en varias ocasiones durante la infancia.

Como antecedentes familiares destaca un cáncer digestivo con diagnóstico sobre los 50 años y un cáncer de ovario antes de los 50 años en tíos paternos, y un posible cáncer de útero en abuela paterna. El abuelo paterno falleció de cáncer, pero la paciente desconocía su etiología (**Figura 19**).

El test genético reveló la mutación patogénica c.580G>A p.(Asp194Asn) en el gen *STK11* (NM_000455) en heterocigosis, por lo cual se le diagnosticó de síndrome de Peutz-Jeghers.

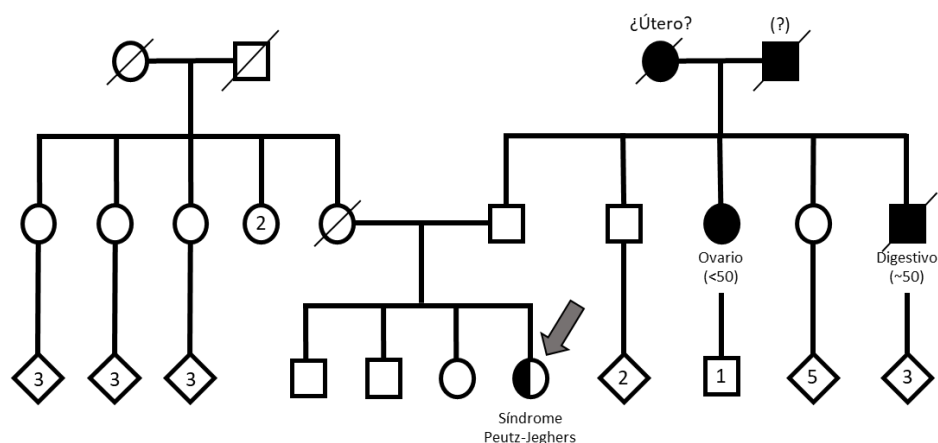


Figura 19. Árbol genealógico de la paciente diagnosticada de Síndrome de Peutz-Jeghers. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico.

Caso 2

El segundo caso, se presentó como un paciente de 59 años, referido a consulta de Digestivo por anemia ferropénica crónica (hemoglobina (Hb): 6,6 g/dL; valores de referencia: 11 – 16 g/dL) y sangrado rectal leve.

El único antecedente familiar relevante fue una poliposis atenuada en su padre (un total de 20 adenomas colónicos acumulados a la edad de 88 años). El paciente no presentó antecedentes familiares de cáncer relacionados (**Figura 20**).

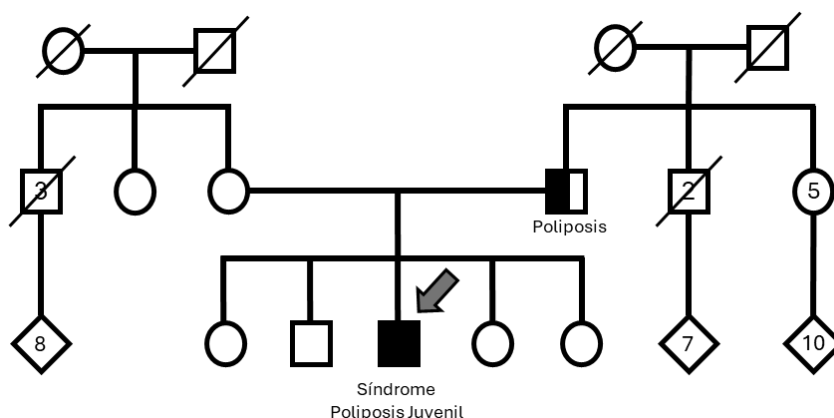


Figura 20. Árbol genealógico del paciente diagnosticado de Síndrome de Poliposis Juvenil. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome.

Asimismo, como antecedentes personales constaban colonoscopias seriadas desde los 46 años en las cuales se habían hallado en total 16 pólipos adenomatosos, 4 hamartomatosos y 19 inflamatorios.

Dados los síntomas clínicos y su historia personal, le realizó una endoscopia superior con los siguientes hallazgos:

- Esófago: Esófago con motilidad y mucosa conservadas. No se identifican lesiones ni varices esofágicas.
- Estómago: Pólipos múltiples (> 100) a nivel de cuerpo, fundus y antro gástrico sugestivo de poliposis gástrica con pólipos de hasta 6-8 mm de diámetro.
- Píloro: Píloro céntrico, permeable y competente.
- Duodeno: Bulbo y segunda porción duodenal normales.

Se tomaron diversas biopsias de los pólipos encontrados en el estómago que revelaron una histología hiperplásica, presentando varios de ellos displasia de bajo grado. Sumado a estos hallazgos, la endoscopia superior mostró un pólipo gigante no resecable (≈ 5 cm) en el cuerpo gástrico proximal (**Figura 21**).

Ante esta situación, se decidió someter al paciente a una gastrectomía total. El examen macroscópico de la pieza mostró innumerables pólipos que prácticamente ocupaban toda la mucosa gástrica. Por su parte, el examen histológico del pólipo gástrico de 5 cm evidenció una naturaleza hiperplásica con displasia de alto grado y adenocarcinoma focal. Un año después de la cirugía, el paciente tuvo una recuperación total de la anemia (Hb: 15,6 g/dL).



Figura 21. Gastroscopia realizada al paciente. Se observan múltiples pólipos a lo largo de la mucosa gástrica junto al pólipo hiperplásico gigante marcado con asterisco (*).

La presencia de los numerosos pólipos gástricos así como los pólipos colónicos de histología variable, incluyendo hamartomatosos, llevó a la sospecha de SPH y por ello se realizó petición para estudio genético. Como primer paso, se llevó a cabo el estudio a través del panel genético descrito en el apartado de *Materiales y métodos* donde se incluían los genes más comunes para síndromes gástricos y colónicos: *APC*, *CDH1*, *MUTYH* y *PTEN*. No se evidenció la presencia de ninguna mutación patogénica lo que excluyó el diagnóstico de síndrome de Cowden (asociado a mutaciones en *PTEN*), poliposis adenomatosa familiar (asociadas a mutaciones en *APC* o *MUTYH*) o cáncer gástrico difuso hereditario (asociado a mutaciones en *CDH1*). Dado que los genes *SMAD4* y *BMPR1A* no están incluidos en dicho panel y que no existían antecedentes familiares de cáncer gástrico, CCR y/o poliposis gástrica se tuvo la firme sospecha de un componente genético *de novo* en alguno de los dos genes. Por tanto, se decidió ampliar el análisis genético mediante un exoma clínico realizado en trío, utilizando ADN de la línea germinal de la madre y el padre biológicos junto con el caso índice (CI).

El análisis de variantes que compara los hallazgos en el CI con los progenitores identificó la variante c.386A>C p.(Asn129Thr) en *SMAD4* (NM_005359.6) en el CI con una frecuencia alélica del 22%. La secuenciación por Sanger confirmó además estos resultados (**Figura 22**). Por tanto, la variante c.386A>C p.(Asn129Thr) fue catalogada como mosaicismo. No se identificaron mutaciones patogénicas en *BMPR1A*.

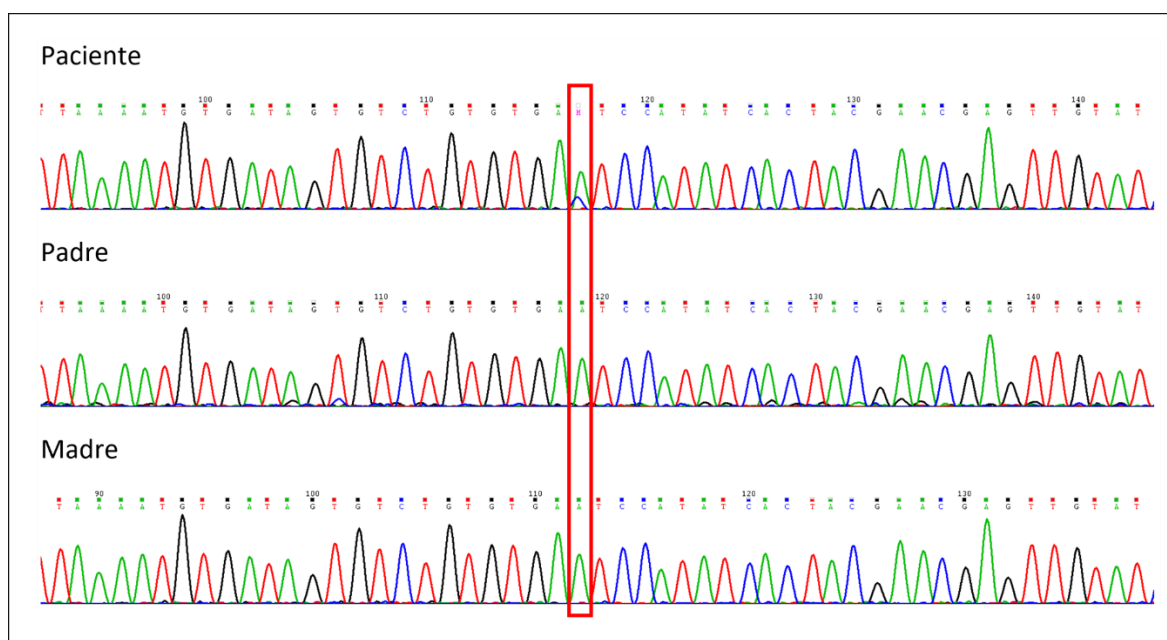


Figura 22. Comparación entre cromatogramas de los resultados de mutación c.386A>C en *SADM4* entre el paciente (caso índice) y los padres biológicos.

Una vez identificada la mutación, se decidió realizar de manera complementaria el estudio genético a la pieza de gastrectomía, tomando como muestras dos áreas diferentes: una del adenocarcinoma y otra del pólipo hiperplásico. La variante se halló en ambas localizaciones. Además, la inspección visual del electroferograma reveló que la altura del pico correspondiente a la citosina (línea azul) era mayor que la de adenina (línea verde) en la muestra de adenocarcinoma (representando aproximadamente 2/3 de la altura del pico de adenina) en comparación con el pólipo hiperplásico (**Figura 23**).

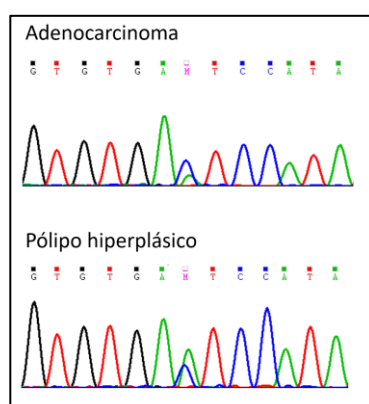


Figura 23. Cromatograma de secuenciación Sanger de zona adenocarcinoma (arriba) y zona pólipo hiperplásico (abajo)

Dado que la variante no estaba descrita en la literatura, se procedió a clasificarla de acuerdo con los criterios establecidos por el ACMG¹⁸². En primer lugar, la variante estaba ausente en las bases de datos poblacionales (criterio PM2), según gnomAD v2.1.1 y UK Biobank (última consulta en junio de 2023). Además, 17 de 20 herramientas *in silico* (PolyPhen-2, DEOGEN2, EIGEN, EIGEN PC, Mutation Assessor, MutPred, PrimateAI, EVE, FATHMM-MKL, FATHMM-XF, LIST-S2, LRT, M-CAP, PROVEAN, SIFT, SIFT4G y BLOSUM) predijeron que la variante tendría un efecto dañino sobre la función de la proteína (criterio PP3). Por otro lado, se trató de una variante *de novo* (criterio PS2), que mostraba una buena segregación, ya que el fenotipo del paciente era altamente concordante con el síndrome de poliposis juvenil causado por una mutación patogénica en el gen *SMAD4* (criterio PP1).

Por todo ello, se clasificó la variante c.386A>C p.(Asn129Thr) en *SMAD4* como probablemente patogénica (clase 4)¹³³.

Es importante destacar que existe una variante del Síndrome de Poliposis Juvenil causada por mutaciones en *SMAD4* asociada a la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT). Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples malformaciones arteriovenosas que dan lugar a conexiones directas entre arterias y venas. Estas malformaciones suelen localizarse en tejido mucocutáneo, mientras que las de mayor tamaño se presentan con mayor frecuencia en los pulmones o el cerebro pudiendo ser fatales¹³⁵. En este caso, se realizaron una tomografía computarizada de tórax y abdomen que no evidenció la presencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares, y una resonancia magnética que descartó malformaciones arteriovenosas cerebrales. El examen físico dermatológico adicional tampoco reveló otras lesiones mucocutáneas.

1.3. Poliposis adenomatosa atenuadas

De los 145 pacientes con sospecha de PAA, sólo 14 pacientes (9,7%) obtuvieron un resultado positivo en la prueba genética. De estos, 11 pacientes tuvieron una variante P/PP en el gen *MUTYH*, dos pacientes tuvieron una variante patogénica en el gen *APC* y una paciente tuvo una variante probablemente patogénica en el gen *POLE* (**Figura 24**).

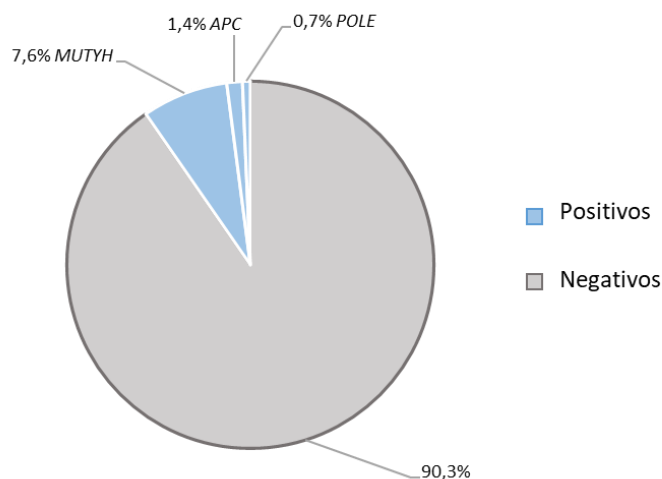


Figura 24. Distribución de pacientes en el grupo negativo y positivo.

1.3.1. Descripción casos positivos

De los 11 pacientes portadores de mutaciones patogénicas en el gen *MUTYH*, tres estaban en homocigosis y ocho en heterocigosis compuesta. Las mutaciones más prevalentes fueron c.1187G>A p.(Gly396Asp) y c.536A>G p.(Tyr179Cys). La mutación c.1187G>A se encontró en los tres casos homocigotos y en la mitad de los casos heterocigotos compuestos. La mutación c.536A>G se halló en la otra mitad de los casos heterocigotos compuestos, en ningún caso hallándose las dos mutaciones a la vez. Otras mutaciones encontradas en este grupo bialélico fueron c.1012C>T p.(Gln338Ter) en 3/8 casos, c.1227_1228dup p.(Glu410fs) en 2/8 casos, y c.933+3A>C, c.736G>T p.(Val246Phe) y c.1101dup p.(Arg340fs) en un caso cada una. En los otros 3 casos positivos restantes se detectaron dos mutaciones patogénicas en el gen *APC* en heterocigosis y una en el gen *POLE*.

La **Tabla 3** recoge los datos de los casos positivos de la población con sospecha de PAA.

Paciente	Gen	Variante	Heterocigosidad	CCR (Edad al dx)	AF de CCR
Caso 1	<i>MUTYH</i>	c.1187G>A	Homocigoto	Sí (57)	No
Caso 2	<i>MUTYH</i>	c.536A>G + c.933+3A>C	Heterocigoto compuesto	No	Sí
Caso 3	<i>MUTYH</i>	c.1012C>T + c.536A>G	Heterocigoto compuesto	No	Sí
Caso 4	<i>MUTYH</i>	c.1012C>T + c.536A>G	Heterocigoto compuesto	No	Sí
Caso 5	<i>MUTYH</i>	c.1012C>T + c.536A>G	Heterocigoto compuesto	No	Sí
Caso 6	<i>MUTYH</i>	c.1187G>A + c.736G>T	Heterocigoto compuesto	Sí (60)	Sí
Caso 7	<i>MUTYH</i>	c.1187G>A	Homocigoto	Sí (55)	Sí
Caso 8	<i>MUTYH</i>	c.1187G>A	Homocigoto	No	Sí
Caso 9	<i>MUTYH</i>	c.1187G >A + c.1227_1228dup	Heterocigoto compuesto	No	No
Caso 10	<i>MUTYH</i>	c.1187G >A + c.1101dup	Heterocigoto compuesto	No	No
Caso 11	<i>MUTYH</i>	c.1187G >A + c.1227_1228dup	Heterocigoto compuesto	Sí (44)	No
Caso 12	<i>APC</i>	c.697C>T	Heterocigoto	No	Sí
Caso 13	<i>APC</i>	c.423G >C	Heterocigoto	No	No
Caso 14	<i>POLE</i>	c.881T>G	Heterocigoto	Sí (37)	Sí

Tabla 3. Características genéticas de los pacientes del grupo positivo. CCR: cáncer colorrectal; dx: diagnóstico; AF: antecedentes familiares.

Caso 1

El paciente desarrolló poliposis con un adenocarcinoma colónico que requirió colectomía subtotal con anastomosis ileosigmoidea. A partir de la cirugía se le realizaron colonoscopias de seguimiento con extirpación de pólipos en región sigma y recto cada tres años.

Como antecedentes familiares, no constaron casos con CCR. De cinco hermanos, a tres (mayores de 70 años) se les reseccionaron pólipos, pero sin necesidad de cirugía **(Anexo 3)**.

El estudio genético reveló la mutación patogénica c.1187G>A en el gen *MUTYH*, en ambos alelos.

Caso 2

Se le realizó la primera colonoscopia a raíz del diagnóstico clínico en su madre de poliposis mixta (7 adenomas, 21 PH, 3 PS). Ya en las primeras colonoscopias de la paciente se le detectaron más de 20 pólipos adenomatosos a lo largo del colon.

Como antecedentes familiares de interés, además de la poliposis de su madre, su abuelo materno y una hermana de este fueron diagnosticados de CCR a una edad menor a 60 años, falleciendo por ese motivo poco después, y bisabuelos fallecidos antes de los 50 años por cáncer digestivo sin especificar. Por la rama paterna contó con una tía con diagnóstico de CCR mayor a 50 años. El padre presentó una colonoscopia normal. La paciente tenía dos hermanos, a los cuales se les realizó sendas colonoscopias que resultaron normales **(Anexo 3)**.

El estudio genético mostró dos mutaciones en *MUTYH* de clase 5: c.536A>G y c.933+3A>C, ambas en heterocigosis. Se realizó el estudio al resto de familiares (madre y dos hermanos). Tanto a la madre como a un hermano se les detectó la mutación c.536A>G, mientras que el otro hermano no presentó ninguna mutación. Clínicamente, como se ha comentado, sólo la madre presentó pólipos. Con esto, se demostró que las mutaciones encontradas en la paciente se hallaban en alelos diferentes.

Caso 3

El paciente fue seguido en otro centro y acudió al nuestro para realizarse el estudio genético. Según los informes que aportó, se le realizaron varias colonoscopias de seguimiento encontrando siempre varios pólipos adenomatosos.

Tras realizar el árbol genealógico se encontró dos tíos paternos fallecidos por CCR a la edad de 59 años y 73 años. Su padre presentó poliposis sin concretar cantidad, histología o edad (**Anexo 3**).

Los resultados del estudio genético revelaron las mutaciones c.536A>G y c.1187G>A en el gen *MUTYH*, en heterocigosis compuesta. La posición trans de las mutaciones se confirmó con el estudio genético de su hermano que reveló sólo la mutación c.1187G>A en heterocigosis. El hermano no presentó poliposis.

Casos 4 y 5

Se trata de dos casos de hermanos, de mismos padres, con poliposis. El caso 4 se inició colonoscopias por razones no conocidas en otro centro donde se le halló un número abundante de pólipos adenomatosos. A partir de esto, su hermano (caso 5) se realizó colonoscopias en nuestro centro evidenciándose más de 50 pólipos y al que finalmente se le practicó una colectomía subtotal. El caso 4, también fue remitido a nuestro centro para seguimiento de colonoscopias cuyos resultados, unidos a los de colonoscopias anteriores, presentaban un número elevado de pólipos similar a su hermano, aunque hasta la fecha no ha recurrido a la colectomía. Ambos padres también se hicieron colonoscopias cuyo resultado fue normal.

Como antecedentes familiares, tanto el abuelo materno como el paterno fallecieron de CCR a los 75 y 60 años respectivamente (**Anexo 3**).

En cuanto al genotipo, se encontró en los dos hermanos las mismas mutaciones patogénicas en *MUTYH* en heterocigosis: c.536A>G y c.1012C>T. Se confirmó que se trataban de mutaciones bialélicas tras el estudio de los padres, en el cual el padre presentó sólo la mutación c.536A>G y la madre sólo la mutación c.1012C>T, ambos en heterocigosis.

Caso 6

La razón de la consulta a digestivo fue por resultado positivo en la prueba de sangre oculta en heces. En la colonoscopia realizada, se evidenció poliposis con adenocarcinoma colorrectal en sigma. A la raíz de estos hallazgos, se le practicó una hemicolectomía izquierda. En las subsiguientes colonoscopias de seguimiento se le resecaron más pólipos y a los tres años volvió a presentar un adenocarcinoma. Ante la aparición de este segundo CCR metacrónico se decidió realizar una colectomía total con anastomosis ileorectal.

Como antecedentes familiares de interés, sólo consta un tío materno con CCR a los 62 años, y un primo materno (hijo de otra hermana) diagnosticado de CCR a los 61 años con test genético negativo según informó el paciente **(Anexo 3)**.

Los resultados genéticos mostraron dos mutaciones en *MUTYH*, una de ellas de clase 5 (c.1187G>A) en heterocigosis, y otra de clase 4 (c.736G>T) también en heterocigosis. No se pudieron obtener muestras de familiares para realizar la comprobación, ni se pudo utilizar IGV debido a la localización lejana de las variantes. Sin embargo, dado que el paciente desarrolló una clínica compatible con el síndrome de poliposis, se concluyó que se trataba de una heterocigosis compuesta.

Caso 7

La paciente fue diagnosticada con adenocarcinoma de recto-sigma tras consultar por alteraciones en el ritmo intestinal, acompañadas de expulsión de moco y sangre roja ocasional, además de tenesmo. Se le realizó una colectomía, encontrándose numerosos pólipos durante el procedimiento. Posteriormente, presentó una recaída debido a un segundo adenocarcinoma, con hallazgos adicionales de varios pólipos.

Como antecedentes familiares oncológicos digestivos relevantes sólo destaca su madre diagnosticada de CCR a los 72 **(Anexo 3)**.

El estudio genético reveló una mutación c.1187G>A en el gen *MUTYH*, en homocigosis.

Caso 8

El estudio digestivo se inició debido a un largo periodo de dolor abdominal acompañado de diarrea. En la colonoscopia inicial se identificaron más de 40 adenomas, y en las colonoscopias subsecuentes se siguieron encontrando más.

Como único antecedente oncológico digestivo en la historia familiar se registra al abuelo paterno fallecido por CCR a los 70 años. Tuvo 9 hermanos ninguno con patología colónica (**Anexo 3**).

El estudio genético reveló una mutación patogénica c.1187G>A en el gen *MUTYH*, en homocigosis.

Caso 9

El caso fue remitido desde Atención Primaria tras un resultado positivo de sangre oculta en heces. La colonoscopia reveló múltiples pólipos, superando un total de 20 adenomas.

En los antecedentes familiares, destaca la abuela materna, quien se sometió a la extirpación de varios pólipos colónicos (sin especificarse histología o número). Su madre se realizó colonoscopias sin hallazgos. No hubo otros casos oncológicos relevantes en el resto del árbol familiar (**Anexo 3**).

El estudio genético mediante panel identificó las mutaciones patogénicas c.1187G>A y c.1227_1228dup en el gen *MUTYH*, ambas en heterocigosis. No se pudo realizar el estudio genético de los padres debido a su fallecimiento. Sin embargo, dado que las dos mutaciones se encuentran muy cercanas en el gen, se pudo verificar mediante IGV que estaban en alelos diferentes, confirmando que se trataba de una heterocigosis compuesta.

Caso 10

El paciente acudió a la consulta de digestivo por rectorragia y molestias abdominales. Los hallazgos iniciales mostraron la presencia de menos de 10 adenomas. Sin embargo, en las colonoscopias de seguimiento se encontraron más, acumulando un número total superior a 50 adenomas. Ante estos resultados, se optó por realizar una colectomía subtotal.

No se registraron antecedentes de cáncer digestivo en la familia. Su hermano se sometió a una colonoscopia, en la cual se encontraron solo 2 AT (**Anexo 3**).

El estudio genético reveló dos mutaciones patogénicas en *MUTYH*: c.1187G>A y c.1101dup, ambas en heterocigosis. Se realizó el estudio genético del hermano, pero no se identificaron ninguna de estas mutaciones. No obstante, el análisis mediante IGV confirmó que ambas mutaciones estaban en alelos diferentes.

Caso 11

El paciente fue remitido a consultas de Digestivo por rectorragia. La colonoscopia evidenció varios adenomas y un adenocarcinoma en sigma sobre un adenoma tubulovelloso. Se decidió realizar una sigmoidectomía, y en las colonoscopias de seguimiento se detectó la presencia de más adenomas.

No se registraron antecedentes familiares de cáncer digestivo ni de poliposis (**Anexo 3**).

El estudio genético reveló la presencia de dos mutaciones patogénicas en el gen *MUTYH*: c.1187G>A y c.1227_1228dup, ambas en heterocigosis. Tras la revisión de las lecturas del panel mediante IGV, se confirmó que estas mutaciones estaban en configuración trans.

Caso 12

El estudio mediante colonoscopias se inició en un centro privado, sin conocerse la causa inicial. El paciente fue remitido a nuestro centro desde Atención Primaria, aportando informes completos de varias colonoscopias en las que se detectaron pólipos adenomatosos en diferentes localizaciones (27 AT y 1 ATV).

La historia familiar incluye varios casos de CCR: el padre fue diagnosticado a los 47 años; dos tíos paternos fallecieron a los 45 y 51 años; y la abuela paterna falleció a los 50 años (**Anexo 3**).

El estudio genético reveló la mutación c.697C>T p. (Gln233Ter) en el gen *APC*, clasificada como patogénica en heterocigosis.

Caso 13

El paciente acudió para seguimiento de poliposis, primeramente iniciada en otro centro. Los informes de las colonoscopias realizadas reportaron la presencia de más de 30 adenomas. En las colonoscopias efectuadas en nuestro centro, se resecaron en total más de 40 adenomas, a la edad de 70 años.

En la historia familiar, el paciente refirió que no había antecedentes de cáncer digestivo ni de poliposis (**Anexo 3**).

El estudio genético evidenció la presencia de la mutación patogénica c.423G>A p.(Arg141Ser) en el gen *APC*, en heterocigosis.

Caso 14

La paciente presentó un fenotipo caracterizado por más de 30 adenomas y desarrolló CCR de sigma a los 37 años, lo que requirió una colectomía subtotal con anastomosis ileo-rectal. Además, a los 58 años, fue diagnosticada con cáncer de mama. Su hermano también presentó un CCR a los 40 años, así como un carcinoma renal de células claras a los 57 años y un adenocarcinoma de pulmón a los 60 años (siendo no fumador). En cuanto a los antecedentes familiares de cáncer, por parte paterna, su padre desarrolló un CCR a los 50 años. La paciente también refirió un posible caso de rectorragia en abuela paterna e historia de neoplasia digestiva en bisabuelo paterno dudosa.

Es relevante destacar que el caso de mutación *POLE* positiva inicialmente resultó negativo en el panel genético convencional utilizado ya que no incluye dicho gen. De entre todos los casos negativos, este se distinguió notablemente por sus antecedentes personales y familiares (**Anexo 3**).

Dada la clara clínica de poliposis atenuada junto con el fenotipo de cáncer extracolónicos, se sospechó un componente genético no relacionado con los genes típicos *APC* y *MUTYH*. La clínica tanto personal como familiar de la paciente concordaba con el síndrome relacionado con los genes *POLE* y *POLD1* por lo que se optó por realizar un panel más amplio que incluyera estos genes. Como resultado, se identificó la mutación c.881T>G p.(Met294Arg) en *POLE* (NM_006231) en heterocigosis, clasificada en la literatura como probablemente patogénica (117). Se

llevó a cabo un estudio dirigido a esta mutación en su hermano, quien también resultó ser heterocigoto.

1.3.2. Descripción casos negativos

De entre los pacientes que no tuvieron un resultado genético informativo, no se detectaron mutaciones en la mayoría de los casos. Sólo en 26 pacientes (17,9%) se detectaron variantes reportables, la mayoría clasificadas como de significado incierto (clase 3). En once de los 26 casos se detectó variantes en *MUTYH* en heterocigosis. De estas, tres fueron calificadas como VSI y ocho fueron clasificadas como patogénicas, la mayoría siendo las mutaciones c.1187G>A (4/8) y c.536A>G (2/8).

Paralelamente, para respaldar la decisión de mantener a los portadores de mutaciones monoalélicas en *MUTYH* como casos negativos, se decidió evaluar la incidencia de estas variantes en pacientes sin poliposis. A partir de la misma base de datos indicada en el apartado de materiales y métodos, se tomaron pacientes derivados a estudio genético por causas no relacionadas con SPH (cáncer de mama y ovario). De los 635 pacientes evaluados, 22 resultaron ser portadoras de este tipo de variante y ninguna presentó poliposis ni CCR. La comparación entre portadores y no portadores en el grupo con poliposis y sin poliposis no evidenció un riesgo incrementado de SPH en aquellos con variantes patogénicas en heterocigosis del gen *MUTYH* (OR: 1,81, IC95%: 0,79 – 4,16, $p = 0,16$).

El resto de mutaciones detectadas se encontraron en un abanico amplio de genes: *APC*, *ATM* (NM_000051.4), *CDH1* (NM_004360.5), *MLH1* (NM_000249.4), *MSH6* (NM_000179.3), *PMS2* (NM_000535.7), *RAD50* (NM_005732.4). Todas ellas se presentaron en heterocigosis y a día de hoy se clasifican como de significado incierto.

Se encontró también la variante c.3920T>A p.(Ile1307Lys) en el gen *APC* que ha sido reportada en un 11,5% de los pacientes diagnosticados con CCR dentro de la población judía asquenazí en Estados Unidos, y en un 7,2% de aquellos sin diagnóstico de CCR⁹⁰. Se estima como factor de riesgo de CCR en esta población, pero no se ha observado un incremento del riesgo en población judía no asquenazí y población no judía. En cuanto al desarrollo de adenomas tampoco no se ha asociado esta variante como causa de poliposis¹⁸⁹. Por lo tanto, no se clasifica como patogénica y se incluyó en el grupo de variantes negativas.

Las razones para la consulta y realización de colonoscopias fueron diversas. En 24 pacientes no se reflejó en su historia clínica la razón del estudio de colonoscopia, siendo la mayoría de ellos casos derivados de otros centros. De entre los casos en los que sí se especificaba la razón, catorce (13,1%) fueron derivados por antecedentes familiares de CCR, mayoritariamente en familiares de primer grado mayores de 60 años (12/14). Un 19,6% acudió por alteraciones en el aparato digestivo (diarrea, estreñimiento, dolor abdominal) y otro 17,8% por presentar rectorragia. Cinco pacientes (4,7%) acudieron por anemia y cuatro (3,7%) debido a hallazgos casuales en pruebas realizadas por otras enfermedades. La causa mayoritaria de derivación fue por resultados positivos en sangre oculta en heces obtenidos en el programa Prevecolon (41,1 %) (**Figura 25**).

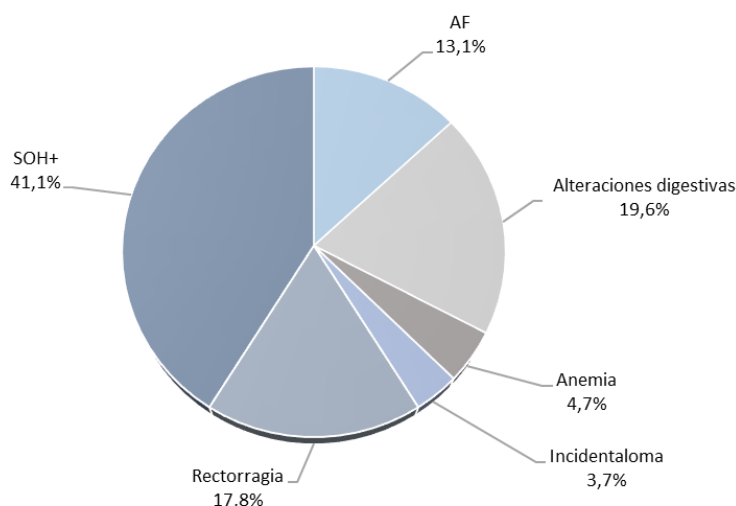


Figura 25. Indicaciones de colonoscopia de los pacientes negativos. AF CCR: antecedentes familiares de cáncer colorrectal, SOH+: prueba de sangre oculta en heces positiva.

En resumen, las evaluaciones del rendimiento de las pruebas genéticas en los distintos fenotipos de poliposis mostraron una efectividad del 80% en los casos de PAF, debido a que uno de los casos no obtuvo un resultado positivo pese a presentar síntomas clínicos, y en las poliposis hamartomatosas, fue del 100%. En contraposición, en las PAA el rendimiento fue inferior al 10%. Ante este bajo resultado, se llevó a cabo un estudio comparativo específico para estos pacientes, con el objetivo de formular un modelo de probabilidad que ayudara en la selección de casos y optimizara la eficacia de las pruebas genéticas.

2. Desarrollo del modelo de probabilidad

Para crear este modelo, se analizaron diferentes características de los pacientes con sospecha de poliposis adenomatosa atenuada, diferenciando entre aquellos con un test genético informativo (positivos) y aquellos con un test no informativo (negativos). Las principales variables consideradas fueron la edad y el número de adenomas, así como otros factores como la histología, antecedentes personales y familiares de cáncer colorrectal, hábito tabáquico y sexo.

De los 145 pacientes con sospecha de PAA, 7 fueron excluidos del análisis debido a que presentaban una historia clínica incompleta, incluyendo el caso con mutación *POLE* positiva, ya que no se disponía de información sobre el número de pólipos ni su histología, tanto en la colectomía como en algunas colonoscopias posteriores. Finalmente, tras considerar únicamente a los pacientes con datos completos, el grupo de estudio comparativo quedó conformado por 138 pacientes.

2.1. Estudios comparativos

El resumen de las características de los pacientes de los grupos positivo y negativo se muestran en la **Tabla 4**. Según el sexo, no hubo diferencias estadísticas (*odds ratio* (OR): 1,47, intervalo de confianza del 95% (IC95%): 0,47 – 4,64, $p = 0,51$). Proporcionalmente, el desarrollo de CCR fue similar entre los dos grupos, con 4 (24,8%) pacientes con CCR en el grupo positivo y 31 (30,8%) en el grupo negativo (OR: 1,35, IC95%: 0,39 – 4,69, $p = 0,64$). En cuanto a los antecedentes familiares (AF) de CCR, el 43,2% de los pacientes del grupo negativo tenía al menos un familiar con CCR, mientras que en el grupo positivo el porcentaje aumentó al 61,5%, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (OR: 2,04, IC95%: 0,63 – 6,57, $p = 0,23$).

Los parámetros que sí mostraron diferencias significativas entre los grupos negativo y positivo fueron la edad (OR: 0,91, IC95%: 0,86 – 0,96, $p = 0,012$), el número de adenomas (OR: 1,08, IC95%: 1,04 – 1,13, $p < 0,001$) y el tabaquismo (OR: 8,17, IC95%: 1,97 – 33,8, $p = 0,004$). Los resultados sugieren que a menor edad y mayor número de adenomas, aumenta la probabilidad de tener un síndrome genético. El valor de OR obtenido indica que fumar es un factor de riesgo para el desarrollo de adenomas en pacientes sin predisposición genética. En otras palabras, el riesgo

basal de desarrollar adenomas, que en personas sin mutaciones genéticas sería comparable al de la población general, se ve incrementado en aquellos que son fumadores.

Características	Positivos n=13	Negativos n=125	p
Edad (años) mediana (P25-P75)	51 (44 - 66)	67 (61 - 72)	0,01
Sexo			0,51
Mujer, n (%)	6 (46,2)	46 (36,8)	
Hombre, n (%)	7 (53,8)	79 (63,2)	
Tipo de pólipo	701 (100)	3685 (100)	<0,001
Adenomatoso			
n (%)	659 (96,5)	2916 (79,1)	
mediana (P25-P75)	42 (33 – 74)	22 (16 – 28)	
No adenomatoso			
n (%)	24 (3,5)	769 (20,9)	
mediana (P25-P75)	0 (0 – 2)	2 (0 – 8)	
CCR, n (%)	4 (30,8)	31 (24,8)	0,64
AF CCR, n (%)	8 (61,5)	55 (44)	0,23
Fumador, n (%)			0,004
Sí	2 (16,6)	42 (33,3)	
Exfumador	1 (5,6)	49 (39,7)	
No	7 (55,6)	26 (20,6)	
SD	3 (22,2)	8 (6,4)	

Tabla 4. Características de los pacientes para los grupos positivo y negativo. P25: percentil 25; P75: percentil 75; CCR: cáncer colorrectal; AF CCR: antecedentes familiares de cáncer colorrectal; SD: sin datos.

2.1.1. Edad

La comparación de la edad al test genético se realizó entre el grupo de positivos (n=13) y negativos (n=125) encontrando diferencias significativas. En el grupo de positivos, el caso más joven tenía 28 años y el más mayor 79 años, con una mediana

de 51 años (P25-P75: 44 – 66). En el grupo negativo, las edades comprendieron un rango entre 39 y 83 años, con una mediana de 67 años (P25-P75: 61 – 72), significativamente más alta que la del grupo de positivos (OR: 0,91, IC95%: 0,86 – 0,96, $p = 0,01$; **Figura 26**).

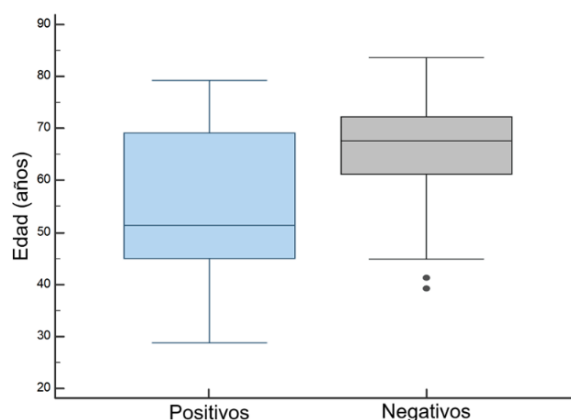


Figura 26. Diagrama de caja y bigotes para la comparación de la edad al test genético entre positivos y negativos

Distribuyendo a los pacientes por décadas de edad, se observó que el 74% de los casos negativos eran mayores de 60 años, mientras que, en el grupo de positivos, sólo cinco casos superaban esa edad (**Figura 27**).

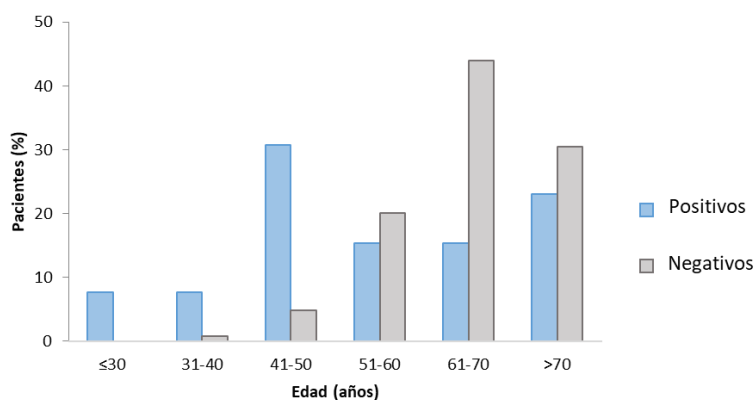


Figura 27. Comparación de la edad (por décadas de años) a la cual se realizó el estudio genético.

2.1.2. Histología de pólipos y número de adenomas

La comparación histológica reveló una distribución diferente de pólipos entre el grupo positivo y negativo, así como una relación entre el resultado de la prueba genética y el número de adenomas.

En líneas generales, se observó un claro predominio de pólipos de tipo adenomatoso sobre los no adenomatosos (hiperplásicos y serrados) en ambos grupos (**Figura 28A**). Sin embargo, los adenomas fueron más frecuentes en el grupo positivo, representado el 96,5% del total de pólipos, en comparación con el grupo negativo donde constituyeron el 79,1% del total (**Tabla 4**). Además, en el momento de la prueba genética, la mayoría de los casos positivos (85%) acumularon más de 30 adenomas, mientras que sólo el 20% de los casos negativos alcanzó ese umbral. La mediana de número de adenomas encontrados en el grupo positivo fue de 42 adenomas (P25-75: 33 – 74) frente a una mediana de 22 adenomas (P25-75: 16 – 28) del grupo negativo (**Figura 28B**), encontrando una relación directamente proporcional entre la probabilidad de positividad de la prueba genética y el número de adenomas (OR: 1,08, IC95%: 1,04 – 1,13, $p < 0,001$).

Por otro lado, el número de pólipos no adenomatosos representaron casi el 21% del total en el grupo negativo, mientras que en el grupo positivo constituyeron menos del 4%. El análisis estadístico mostró una relación entre el número de pólipos no adenomatosos y las poliposis esporádicas (OR: 0,88, IC95%: 0,74 – 1,04, $p = 0,046$). La mediana de pólipos no adenomatosos fue de 0 (P25-75: 0 – 2) en el grupo positivo, y de 2 (P25-75: 0 – 8) en el grupo negativo (**Figura 28C**).

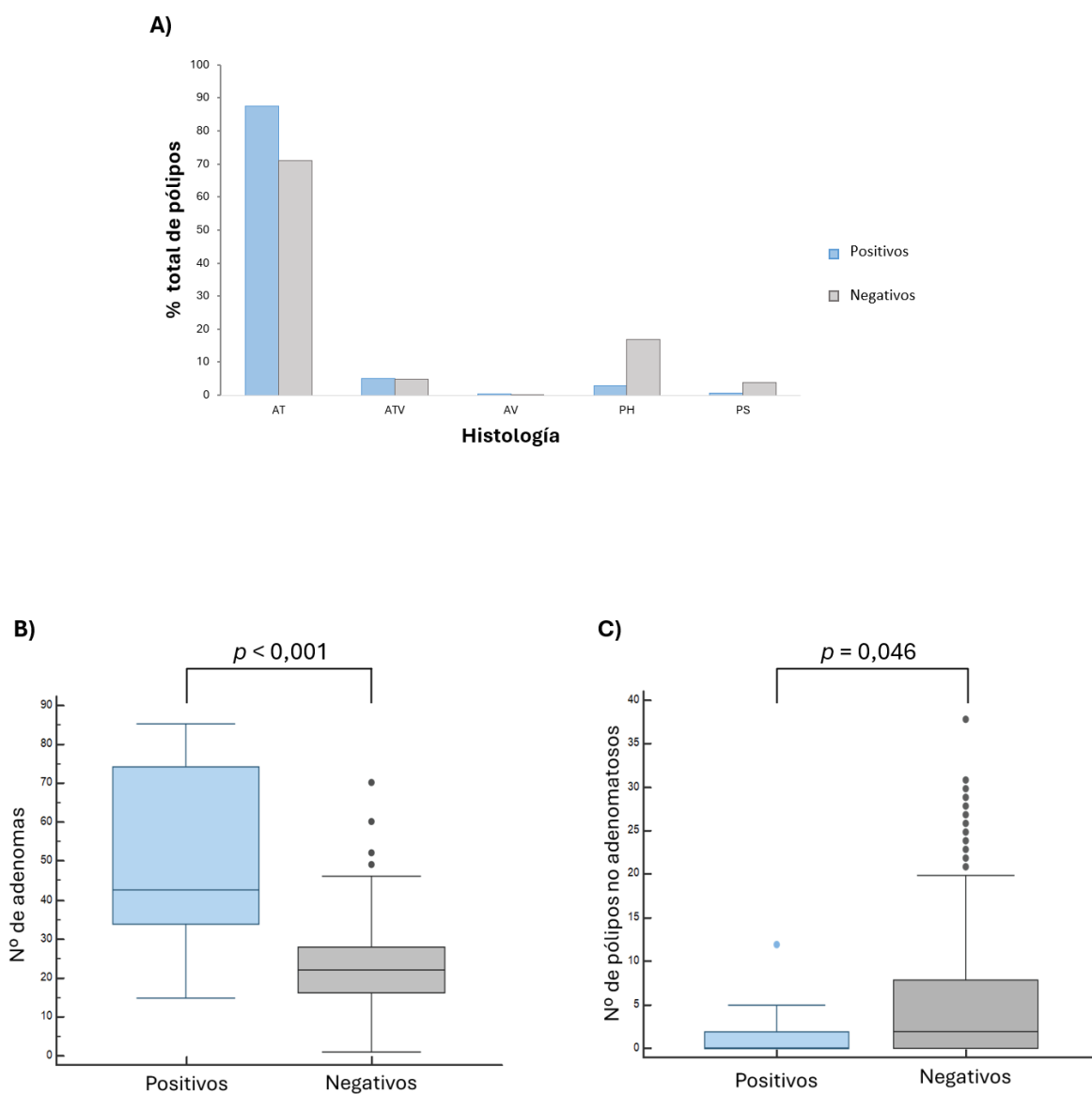


Figura 28. Comparación de pólipos. A) Comparación en diagrama de barras de la histología entre el grupo de positivos (naranja) y negativos (azul); B) Comparación en gráfico de cajas y bigotes del número de adenomas entre los grupos positivos y negativos; C) Comparación en gráfico de cajas y bigotes del número de pólipos no adenomatosos entre los grupos positivos y negativos.

En cuanto a la distribución de subtipos de pólipos por tipo de histología, no hubo diferencias significativas (**Tabla 5**). Para los subtipos de adenomatosos, el más común fue el adenoma tubular en el grupo positivo así como en el grupo negativo (90,7% vs 89,9% respectivamente), seguido de lejos por los subtipos adenoma tubulovelloso (5,3% vs 6,1%) y adenoma vellosos (0,5% vs 0,2%) ($p = 0,46$). Para los pólipos no adenomatosos, el subtipo hiperplásico fue el más prevalente (83% vs 81%) y los pólipos serrados fueron los menos frecuentes, en ambos grupos (17% vs 19%) ($p = 0,81$).

Histología pólipos	Número de pólipos		p
	Grupo positivo n=683	Grupo negativo n=3685	
Adenomatosos, n (%)	659 (96,5)	2916 (79,1)	0,46
Tubular	598 (90,7)	2620 (89,9)	
Tubulovelloso	35 (5,3)	179 (6,1)	
Velloso	3 (0,5)	7 (0,2)	
Sin subclasificar	23 (3,5)	110 (3,8)	
No adenomatosos, n (%)	24 (3,4)	769 (20,9)	0,81
Hiperplásico	20 (83)	626 (81)	
Serrado	4 (17)	143 (19)	

Tabla 5. Contaje de pólipos según histología en positivos y negativos. Los porcentajes se muestran respecto al número total de pólipos en cada grupo

2.1.3. Tabaquismo

La comparación del hábito tabáquico reveló una mayor proporción de consumidores de tabaco en el grupo negativo en comparación con el grupo positivo (73% vs 23%, OR: 8,17, IC 95%: 1,97 – 33,8, $p = 0,004$). Aunque este factor tuvo un impacto significativo en la diferenciación entre ambos grupos, no pudo ser incluido en el modelo. Esto se debió a la falta de datos sobre el hábito tabáquico en algunos pacientes y, en los casos en los que se disponía de la información, no se contaba

con detalles sobre el número de cigarrillos/día, lo que limitó su utilidad para el diseño de la calculadora.

En este contexto, los resultados del estudio mostraron una mayor tasa de tabaquismo en el grupo de poliposis esporádica, en comparación con el grupo de individuos con mutaciones genéticas asociadas a poliposis. Este hallazgo subraya la evidencia que el hábito de fumar tiene un impacto significativo en la aparición de adenomas en individuos con poliposis esporádica, lo que refuerza la idea de que factores ambientales, como el tabaquismo, juegan un papel crucial en el desarrollo de pólipos en este grupo. En contraste, en los individuos con mutaciones genéticas específicas, como aquellas relacionadas con el síndrome de poliposis adenomatosa familiar, los factores genéticos parecen tener un papel predominante, ya que la predisposición hereditaria aumenta la formación de adenomas incluso en ausencia de factores ambientales como el tabaquismo.

2.2. Elaboración del modelo

Una vez recopilados todos los datos y constatada la existencia de una diferencia significativa en la edad y el número de adenomas entre los pacientes con mutaciones patogénicas en *APC* o *MUTYH* y aquellos sin dichas mutaciones, se estableció una relación matemática entre estos datos y el resultado de la prueba genética. Usando una regresión logística, se calculó la probabilidad de que un paciente tuviera un resultado genético positivo basado en su edad y el número de adenomas al momento de la prueba genética¹⁹⁰. La regresión obtenida fue:

logit (prueba genética (+)/1- prueba genética (+)) = 0,3822 + (-0,0814 x edad (en años)) + (0,0731 x número de adenomas).

Las valoraciones de calibración fueron 1 para la relación E/O, 0 (IC95%: -0,73 – 0,73) para CITL, y 1 (IC95%: 0,56 – 1,44) para la pendiente. La discriminación se evaluó mediante una curva ROC que mostró un AUC de 0,924 (IC95%: 0,85 – 0,99; valor $p < 0,01$) (**Figura 29**).

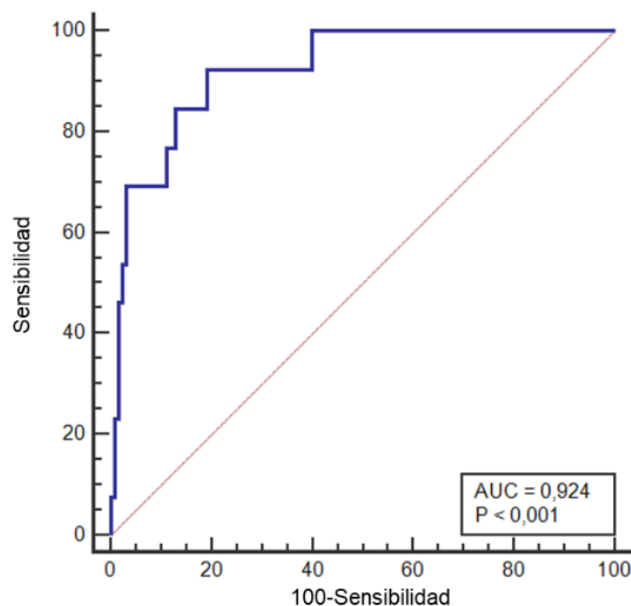


Figura 29. Curva ROC para la probabilidad de tener un test genético positivo

El siguiente paso fue establecer un punto de corte a partir del modelo de probabilidad predicha sobre el cual decidir si remitir a los pacientes al test genético o no. Para seleccionar este punto, se establecieron dos requisitos. Primero, la sensibilidad tenía que ser del 100% para no perder ningún caso positivo. Después, dentro de todos los puntos de corte que cumplían esta condición, se seleccionó aquel que tuviera la máxima especificidad. De esta manera, el punto seleccionado tendría una tasa de falsos negativos del 0% pero minimizando el número de falsos positivos. Estos criterios se cumplieron estableciendo el punto de corte en una probabilidad del 3,5%, que demostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 58%. Aplicando el modelo de manera retrospectiva, se encontró que 74 casos que cumplían con los criterios de poliposis de la CAM tenían una probabilidad de una prueba genética positiva por debajo del 3,5%. Esto podría haber llevado a ahorros de 31.946€.

2.2.1. Validación interna

La validación interna se realizó mediante remuestreo por *bootstrapping*. En términos de calibración, los resultados obtenidos fueron una ratio E/O de 0,97 (IC95%: 0,57 – 1,38), CITL de 0,07 (IC95%: -0,8 – 1,01) y una pendiente de calibración de 0,89 (IC95%, 0,39 – 1,51). El AUC para la discriminación fue de 0,9 (IC95%: 0,78 – 1).

2.2.2. Validación externa

La validación final se realizó utilizando datos de otros centros (N=259), ubicados en la misma área geográfica. Recopilamos datos sobre el número de pólipos adenomatosos y la edad al momento de la prueba genética, y los resultados de dicha prueba, clasificando a los pacientes entre "positivos" (cuando los resultados genéticos revelaban una mutación P/PP en genes relacionados con la poliposis) y "negativos" (cuando no se encontraba ninguna mutación relacionada con la poliposis). Las características generales de los pacientes de los centros externos fueron semejantes a las de los pacientes de nuestro centro, con una mayor proporción de hombres que de mujeres, y una edad y número de adenomas comparables (**Tabla 6**).

Características pacientes	Puerta de Hierro (N=138)	12 de Octubre (n=162)	Infanta Leonor (n=97)
Sexo			
Mujer, n (%)	52 (37,7)	43 (26,5)	23 (23,7)
Hombre, n (%)	86 (62,3)	119 (73,5)	74 (76,3)
Edad, mediana (P25-P75)	67 (60-72)	66 (59-71)	67 (60-73)
Nº de adenomas, mediana (P25-P75)	23 (16-31)	21 (15-29)	24 (19,8-32)

Tabla 6. Características de los pacientes del centro de estudio (Puerta de Hierro) y de los centros de validación externa (12 de Octubre e Infanta Leonor).

En el Hospital 12 de Octubre (n=162), se reportaron 11 pacientes como positivos. De estos, 4 casos presentaron mutaciones en *MUTYH* (3 homocigotos y 1 heterocigoto compuesto), 4 casos presentaron mutaciones en *APC* en heterocigosis y 1 caso presentó la mutación patogénica c.1421T>C p.(Leu474Pro) en *POLD1* en heterocigosis. El modelo predijo correctamente el resultado positivo de estos 9 casos. Los dos casos positivos restantes se predijeron como negativos. Uno era un paciente de 67 años con 19 pólipos adenomatosos que presentaba la mutación patogénica c.1994dup p.(Asn666fs) en el gen *AXIN2* (NM_004655) en heterocigosis. El segundo caso fue un paciente de 71 años con 20 pólipos adenomatosos y la

mutación patogénica c.268C>T p.(Gln90Ter) en el gen *NTHL1* (NM_002528), en homocigosis. El rendimiento de la calibración del modelo arrojó un valor *p* del test de Hosmer-Lemeshow de 0,45 (**Tabla 7**), mientras que el estudio de discriminación resultó en un AUC de 0,77 (IC95%: 0,61 – 0,93) (**Figura 30A**) y un Brier Score de 0,06.

En el Hospital Infanta Leonor (n=97), 92 casos fueron negativos y 5 casos fueron positivos. Las mutaciones identificadas en estos pacientes incluyeron tres en *MUTYH* (1 homocigoto y 2 heterocigotos compuestos), una en *APC* y una en *PTEN*. El modelo predijo correctamente como positivos los 5 pacientes con mutaciones patogénicas. La evaluación de la calibración indicó un valor *p* de 0,38 (**Tabla 7**) y un AUC de 0,90 (IC95%, 0,78 – 1) (**Figura 30B**) junto con un Brier Score de 0,04 para la discriminación.

Aunando los datos de las cohortes de los dos hospitales, el modelo de probabilidad obtuvo una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 51%, con un AUC = 0,81 (**Figura 30C**).

Hospital	Pacientes			Predicción del modelo		Parámetros de rendimiento	
	Todos n	Positivos n, (%)	Negativos n, (%)	VP n, (%)	VN n, (%)	Valor <i>p</i> calibración	AUC
12 de Octubre	162	11 (6,8)	151 (93,2)	9 (81,8)	75 (49,7)	0,45	0,77
Infanta Leonor	97	5 (5,2)	92 (94,8)	5 (100)	49 (53,3)	0,38	0,90

Tabla 7. Resultados del rendimiento de la validación externa. VP: verdaderos positivos; VN: verdaderos negativos. El valor *p* de calibración corresponde con el obtenido del test de Hosmer-Lemeshow.

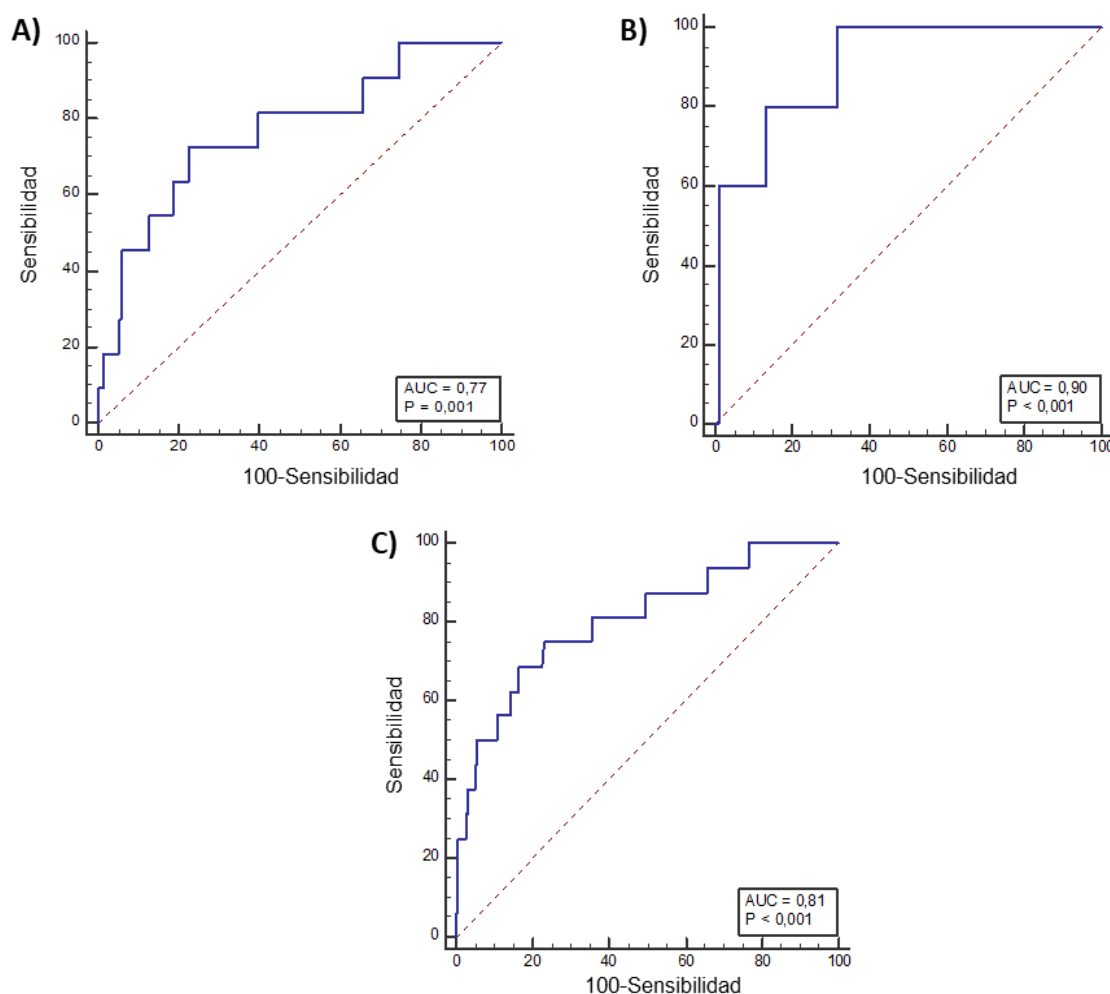


Figura 30. Curvas ROC resultantes tras aplicación del modelo a los datos obtenidos en la validación externa. A) Curva ROC para el Hospital 12 de Octubre; B) Curva ROC para el Hospital Infanta Leonor; C) Curva ROC conjunta para ambos hospitales

2.3. Acceso

Una vez validado el modelo, se dispuso a crear un diseño que hiciera fácil su uso. Se optó por presentarlo en formato de calculadora, en la cual se incluyeron dos casillas rellenables para introducir los datos de edad (en años) y número de adenomas. Una vez introducidos, la calculadora devuelve el resultado final de la probabilidad que existe de que el paciente tenga una variante patogénica en alguno de los genes más habituales de SPH adenomatosa atenuada (*APC* y *MUTYH*) (**Figura 31**). Esta calculadora está disponible en la página web del Laboratorio de Biopsia Líquida del IDIPHISA a través del siguiente enlace: <https://investigacionpuertadehierro.com/calculadora-poliposis/>.

Dado que nuestro centro sigue las recomendaciones del Plan de Cáncer Familiar de la CAM (148) (que a su vez se basan en las directrices de la NCCN), las cuales establecen que se requieren al menos 10 adenomas para iniciar el estudio genético, se ha añadido una nota al pie de la casilla del número de adenomas que recuerda introducir un valor igual o superior a 10 para poder utilizarla. De manera complementaria, se ha diseñado el sistema para que, en caso de introducir un número inferior a 10, aparezca el siguiente aviso: "Por favor, introduce un valor mayor o igual a 10". Además, se incluye una nota que informa sobre el punto de corte óptimo, calculado en base a los datos recogidos, a partir del cual se puede considerar la posibilidad de realizar el test genético.

Calculadora Poliposis Adenomatosa Atenuada ©

Probabilidad de ser portador de mutación patogénica en APC o MUTYH (homocigosis)

Edad
*

Número adenomas*

El número de adenomas tiene que ser igual o mayor a 10, en base a las guías NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf) y AEG (<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.06.004>)

NOTA: en base a nuestros datos, poniendo como corte una probabilidad superior al 3,5%, se corresponde con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 58% en la positividad del test genético.

Valor Obtenido:

Calcular

Figura 31. Plataforma online para introducir las variables independientes del modelo matemático (edad y número de adenomas) para calcular la probabilidad de obtener un resultado positivo en el test genético.

Adicionalmente, dado que se trata de un modelo totalmente experimental, en base a datos sesgados por región, y para evitar cualquier consecuencia derivada del mal uso del mismo, se incluye al pie de la calculadora el siguiente aviso legal: "Advertencias: La calculadora se ha realizado en base a datos obtenidos de población de la Comunidad de Madrid (España). Estos datos pueden no ser extrapolables a otras poblaciones. La calculadora no tiene validez clínica y su uso es exclusivo para fines de investigación o docente. IDIPHISA no asume ninguna responsabilidad por el contenido proporcionado. IDIPHISA no acepta ninguna

responsabilidad de daño o perjuicio derivado de las decisiones tomadas en base a la información obtenida en este sitio, que se hayan única y exclusivamente bajo su propia responsabilidad. IDIPHISA autoriza a copiar el material de este sitio web únicamente para uso personal y no comercial, siempre que cada copia contenga un aviso de derechos de autor de la siguiente manera: © IDIPHISA, (2024), Todos los derechos reservados. La calculadora no se puede vender, modificar ni utilizar con fines comerciales. La calculadora está sujeta a modificaciones sin previo aviso en base a nuevos datos. El contenido de este sitio puede contener información inexacta. IDIPHISA no se hace responsable con respecto a las consecuencias del uso de la información recopilada de nuestro sitio o su contenido. El uso de la calculadora es bajo su propia responsabilidad. Los enlaces a otros sitios web se proporcionan para su comodidad y no deben interpretarse como una aprobación del contenido de dichos sitios web. IDIPHISA no es responsable del contenido de los sitios vinculados y no hace ninguna declaración con respecto al contenido o la exactitud de los materiales en los sitios web vinculados. El acceso a los sitios web vinculados se realiza bajo su propio riesgo.”

Dado que el diseño de la calculadora se trata de una idea innovadora se procedió a protegerla mediante un registro de propiedad intelectual, y actualmente se puede acceder a dicho registro clicando en el símbolo © del título de la calculadora o a través del enlace: <https://www.safecreative.org/work/2405218047645-calculadora-probabilistica-de-poliposis-adenomatosa-atenuada-hereditaria?0>



DISCUSIÓN

El CCR es el tipo de cáncer con mayor número de diagnósticos anuales en nuestro país⁵. La mayoría de los casos son de origen espontáneo y sólo entorno a un 5% se deben a causas genéticas hereditarias⁸². Dentro de este grupo hereditario se encuentran los síndromes de poliposis hereditaria, responsables de aproximadamente el 1-2% de todos los casos de CCR^{81,191,192}. Los síndromes más comunes de este grupo son los síndromes adenomatosos, que incluyen la PAF y PAFA (asociados a mutaciones en el gen *APC*) y la PAM (asociada al gen *MUTYH*)^{24,193}.

El diagnóstico de los SPH es crucial debido a sus implicaciones tanto para los pacientes como para sus familiares. La detección temprana no solo permite un manejo más efectivo de la enfermedad, sino que también facilita la identificación de familiares en riesgo que podrían beneficiarse de estrategias de prevención y seguimiento. El proceso diagnóstico comienza con la identificación de un fenotipo de poliposis, generalmente a través de colonoscopias que revelan la presencia de múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece cuando las pruebas genéticas detectan una mutación en uno de los genes asociados a estos síndromes, como *APC* o *MUTYH*¹⁹⁴.

Los estudios genéticos implican una inversión significativa tanto en términos económicos como de recursos debido a que abarca no solo el coste directo de las pruebas, sino también la infraestructura tecnológica, el personal especializado y la logística necesaria para garantizar resultados precisos y útiles¹⁹⁵. A nivel económico, el coste de las pruebas genéticas puede variar considerablemente, dependiendo del tipo de test. Las pruebas más básicas, que analizan mutaciones en un gen específico, suelen ser menos costosas en comparación con los paneles multigénicos, que examina simultáneamente varios genes. Sin embargo, los paneles son pruebas más eficientes cuando existe más de un gen que puede explicar el fenotipo y los antecedentes familiares ya que hay una mayor probabilidad de proporcionar una posible explicación de la causa de la enfermedad.

En términos de recursos, los estudios genéticos requieren un equipo especializado y personal altamente capacitado para realizar el análisis e interpretar los resultados. Los laboratorios de genética necesitan tecnologías avanzadas de secuenciación,

bioinformática para el procesamiento de datos, y profesionales como genetistas clínicos y médicos especializados que hayan recibido una formación extensa, tengan experiencia en la identificación y manejo de síndromes hereditarios, y que puedan integrar los resultados en el contexto clínico del paciente. Este tipo de infraestructura demanda una inversión inicial y continua, no solo en la adquisición de equipos, sino también en la formación de personal y en la actualización de la tecnología. Además, la logística del manejo de muestras, desde su recolección hasta el análisis, debe ser precisa para asegurar la validez de los resultados. Las muestras de ADN requieren condiciones específicas de recolección y almacenamiento, lo que añade un coste adicional en términos de recursos materiales (agujas, tubos, gasas, cajas, neveras, cuartos fríos, etc.)¹⁹⁶.

De igual manera, en el estudio genético es importante tener en cuenta la inversión, no sólo económica, sino de tiempo. La interpretación de los datos genéticos es compleja y requiere una dedicación larga en el tiempo, ya que los resultados deben correlacionarse con la información clínica y familiar del paciente para tomar decisiones adecuadas^{197,198}.

Otro aspecto fundamental de los estudios genéticos son las implicaciones que los resultados tienen en los pacientes. Más allá de la dimensión económica, es crucial considerar si es conveniente realizar la prueba genética, ya que cualquier resultado impactará no sólo al paciente, sino también a sus familiares.

Esto es especialmente relevante en el contexto de las VSI. Una de las principales ventajas de los paneles multigénicos es su capacidad para identificar variantes patogénicas en múltiples genes accionables. Estas variantes pueden influir significativamente en la detección y el manejo clínico tanto del individuo como de sus familiares, y podrían pasar desapercibidas al utilizar paneles diseñados exclusivamente para síndromes de cáncer específicos. Sin embargo, estos paneles también conllevan un mayor riesgo de detectar VSI, las cuales no son clínicamente accionables. Se estima que la tasa de identificación de VSI oscila entre el 17% y el 38%⁹⁰. Además, las políticas sobre cuáles de estas variantes deben reportarse varían entre laboratorios, lo que podría dar lugar a interpretaciones distintas de una misma variante en diferentes miembros de una familia. Cuando se decide reportar una VSI, el resultado generalmente viene acompañado de una explicación por parte

del genetista o médico especializado que aborda la información limitada que estas variantes pueden ofrecer en relación con el caso clínico. Sin embargo, esta situación a menudo puede generar ansiedad y confusión en los pacientes, respecto a los potenciales riesgos desconocidos a los que se enfrentan.

Es importante señalar que la frecuencia de identificación de VSI tiende a ser mayor en poblaciones de regiones con acceso limitado a pruebas genéticas y menor participación en investigaciones genómicas. Esto se traduce en bases de datos insuficientes sobre la frecuencia de alelos de variantes en estas poblaciones, generando vacíos significativos de información. Las disparidades en la disponibilidad de datos no sólo afectan la calidad del manejo clínico y la atención médica, sino que también pueden incrementar el malestar emocional de los pacientes. Además, esta incertidumbre generada por la identificación de VSI podría llevar al uso inapropiado de recursos sanitarios. Por ejemplo, los pacientes podrían someterse a pruebas de detección y prevención invasivas para tipos de cáncer cuyo riesgo asociado no ha sido establecido, y que, con el tiempo, mayoritariamente suelen ser reclasificadas como variantes benignas^{195,199,200}.

Por otro lado, existe también la posibilidad de identificar variantes patogénicas para las cuales el manejo clínico es incierto. Se estima que entorno al 4% de las variantes patogénicas identificadas no son claramente accionables desde el punto de vista clínico. Un ejemplo de ello sería el hallazgo de una variante patogénica en un gen de riesgo moderado, cuyo manejo carece de directrices bien definidas⁹⁰. En conjunto, estas situaciones incrementan el riesgo de que los pacientes sean sometidos a tratamientos excesivos o a pruebas de detección innecesarias si las VSI o las variantes patogénicas de manejo clínico incierto son interpretadas incorrectamente.

Todo ello subraya la importancia de optimizar el uso de estos recursos, aplicando criterios de selección de pacientes que más puedan beneficiarse de las pruebas genéticas, garantizando una inversión eficiente y mejorando la precisión en la interpretación y el reporte de estas variantes para evitar impactos negativos tanto en la salud física como emocional de los pacientes²⁰¹.

En el caso de los SPH, las guías basan estos criterios de selección principalmente en el tipo y número de pólipos^{32,46,84,90,145-148}. Los pólipos colónicos son en sí un factor

de riesgo de desarrollo de CCR por lo que es fundamental controlar su aparición y eliminarlos^{202,203}. En los síndromes hereditarios, los pólipos son consecuencia de mutaciones genéticas concretas asociadas al síndrome en cuestión, mientras que en los casos no hereditarios los pólipos son debidos a diversos factores.

La diferenciación fenotípica entre poliposis asociadas a componente hereditario y pólipos de aparición espontánea suele ser relativamente sencilla cuando se observa un número elevado de pólipos, ya que es un signo claro del síndrome hereditario de PAF, o cuando se detectan tipos de pólipos menos comunes y patognomónicos, como los hamartomatosos^{194,204}. Sin embargo, ante la presencia de un número bajo de adenomas existe una superposición fenotípica entre poliposis hereditaria y poliposis esporádica lo que aumenta la tasa de resultados negativos en síndromes oligopolipósicos²⁰⁵. Los datos del estudio del rendimiento de este trabajo apoyan esta observación. Los estudios genéticos realizados en los casos con más de 100 adenomas, así como en aquellos con pólipos hamartomatosos, mostraron una alta tasa de detección de casos positivos, del 80% y 100%, respectivamente. No obstante, en los casos con un fenotipo de poliposis adenomatosa menos marcada el estudio genético no llegó siquiera al 10% de casos positivos detectados.

En los casos de PAF, el fenotipo de los pacientes fue similar, con la presencia de cientos de adenomas. Aunque ninguno desarrolló CCR, el caso 2 sí presentó un cáncer gástrico. Además, el carácter dominante de este gen se evidenció claramente en las historias familiares de los pacientes: todos presentaban varios antecedentes familiares de CCR y/o PAF, y dos de ellos tenían también antecedentes de cáncer gástrico. Si bien el desarrollo de pólipos colónicos está asociado a un mayor riesgo de CCR, es importante considerar también el riesgo de otros carcinomas del tracto gastrointestinal, particularmente cuando la poliposis es causada por mutaciones en el gen *APC*. El manejo primario de los pacientes con PAF es la resección parcial o total del colon, lo que reduce significativamente el riesgo de CCR²⁰⁶. Sin embargo, estas medidas no protegen contra el riesgo de otros cánceres extracolónicos, como es el cáncer gástrico, cuya incidencia aumenta en pacientes con PAF, por lo que es esencial realizar un cribado continuo mediante endoscopias altas^{84,207}.

El único caso que no presentó ninguna mutación con significancia clínica clara tenía sólo como antecedente familiar relevante un cáncer gástrico en un familiar de primer

grado, diagnosticado después de los 60 años, sin otros antecedentes significativos en una familia con información suficiente en ambas ramas, siendo la paterna además muy extensa. Se identificó la variante c.-30467_-30466delinsC en el gen *APC*, clasificada como de significado incierto, en heterocigosis. Se han descrito varias mutaciones en el promotor 1B del gen *APC* asociadas con el desarrollo de PAF y de adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago (GAPP)²⁰⁸⁻²¹¹. Estas mutaciones provocan la inactivación del promotor impidiendo la expresión del gen. La variante encontrada se localiza justo antes de este promotor, lo que podría influir en su inactivación. Dado que no se identificaron antecedentes familiares claros, salvo un caso de un familiar con diagnóstico de CCR en una franja de edad de alta incidencia para este cáncer, podría considerarse como un caso de PAF *de novo*. Este escenario sería coherente con lo descrito en la literatura, que se estima que aproximadamente el 30% de los casos de PAF corresponden a esta etiología y daría más información para poder clasificar mejor la variante^{82,83}. Sin embargo, los padres del paciente estaban fallecidos por lo que no se pudo comprobar la presencia de la mutación en ellos. Dada la incertidumbre de la significación clínica de la variante, la estrategia a seguir en este caso no incluyó testar a los familiares.

En los casos de poliposis hamartomatosa el test genético mostró también un buen rendimiento debido a la precisa fenotipación de los pacientes y al análisis detallado de los árboles familiares. En el primer caso, la paciente presentó pólipos de tipo Peutz-Jeghers acompañados de máculas mucocutáneas patognomónicas del síndrome de Peutz-Jeghers. Además, aportaba una historia con un familiar de segundo grado con un probable cáncer de útero, y dos parientes de tercer grado con cáncer de ovario y CCR. Estos antecedentes son consistentes con este síndrome, el cual se asocia tanto a la aparición de pólipos hamartomatosos tipo Peutz-Jeghers como a la predisposición a CCR y otros cánceres extracolónicos incluidos los de útero y ovario^{128,212}.

En el segundo caso, el claro fenotipo de poliposis hamartomatosa indicaba la probabilidad de un síndrome genético. El estudio genético por panel no mostró ninguna variante que se asociara con el caso. Al contrario que con en el caso anterior, en este no había antecedentes familiares de poliposis ni de cánceres asociados a síndromes hamartomatosos, lo que llevó a sospechar una enfermedad

de novo. Ante estos resultados, la opción más coste-efectiva es realizar un análisis en trío, que estudia simultáneamente al paciente y a sus padres biológicos, facilitando la clasificación de variantes, especialmente las *de novo*^{184,185}. Se optó por un exoma en trío para evaluar más genes que no incluía el panel. Gracias a este análisis se identificó la variante c.386A>C p.(Asn129Thr) en el gen *SMAD4* en mosaicismo (frecuencia alélica: 22%). Con esta variante detectada, se llevó a cabo un estudio dirigido mediante secuenciación Sanger para buscar esta variante en el adenocarcinoma y en un pólipo hiperplásico encontrados en la pieza de gastrectomía de la paciente. El resultado fue positivo para ambas localizaciones. Dados todos los datos, y siguiendo los criterios establecidos por el ACMG, esta variante se pudo clasificar por primera vez como probablemente patogénica¹³³.

En cuanto a las variantes en mosaicismo, es importante reseñar que a menudo pueden pasarse por alto en los análisis de secuenciación debido a la complejidad de detectar variantes de bajo nivel, lo que se traduce en un infradiagnóstico de enfermedades genéticas²¹³. Además, las variantes patogénicas en mosaicismo se asocian con una expresividad clínica altamente variable, dependiendo de factores como el tejido afectado, la distribución corporal y la frecuencia alélica²¹⁴. Por ello, es esencial utilizar una secuenciación de alta profundidad o métodos complementarios para aumentar las posibilidades de detectar variantes en mosaico²¹⁵.

En contraste con los buenos resultados de rendimiento observados en los estudios genéticos de estas dos entidades de SPH, el análisis genético de las poliposis adenomatosas atenuadas mostró una tasa de positivos muy inferior. Mientras que los casos de PAF y hamartomatosos presentaron fenotipos bien definidos y con claros antecedentes familiares, los casos de PAA con componente hereditario mostraron un solapamiento fenotípico y familiar con aquellos de origen esporádico, lo que resultó en una alta tasa de resultados no informativos. En este punto, es importante señalar que la CAM implementó en 2017 el programa Prevecolon para el diagnóstico temprano del CCR a través de la prueba de sangre oculta en heces²¹⁶. Esta campaña ha generado un aumento en la detección de poliposis asintomáticas, lo que ha incrementado el número de pacientes remitidos a consultas genéticas. Esto se ve reflejado en nuestros resultados, donde el 40% de los casos negativos fueron derivados a colonoscopia debido a la positividad en esta prueba. El resultado final

fue un bajo rendimiento diagnóstico con un aumento en la inversión de recursos materiales y humanos²¹⁷⁻²²⁰.

Este hecho subrayó la necesidad de implementar nuevas herramientas para optimizar la selección de pacientes con PAA. Con este objetivo, se planteó el estudio de las características de los casos de poliposis hereditaria y esporádica, con el fin de identificar aquellos factores que permitieran distinguir mejor entre ambos grupos y formular un modelo de probabilidad. Se hipotetizó que este modelo ayudaría a los profesionales sanitarios a seleccionar de manera más precisa a los pacientes, mejorando el rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas y garantizando una mayor eficiencia en los sistemas de salud pública.

La comparación entre el grupo positivo y el negativo no mostró diferencias en cuanto al sexo, en línea con lo reportado en otros estudios^{69,221,222}. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes personales de CCR entre los dos grupos. El diagnóstico temprano y a las estrategias quirúrgicas profilácticas, como las polipectomías y colectomías, reducen de manera significativa el riesgo de CCR en pacientes con poliposis²²³⁻²²⁷. Todos los pacientes con componente genético de este estudio se beneficiaron de estas medidas, lo que explica la ausencia de diferencias en el desarrollo de CCR con el grupo negativo, a pesar del riesgo elevado de CCR previamente establecido en pacientes con mutaciones bialélicas en *MUTYH* o variantes patogénicas en *APC*^{82,86,101,228}.

Los antecedentes familiares tampoco demostraron carácter predictivo para la positividad del test. Si bien los árboles genealógicos proporcionan información valiosa, es importante tener en cuenta sus limitaciones. Entre ellas, la distancia generacional (como por ejemplo, entre abuelos y nietos) puede disminuir la precisión de la información hereditaria. De igual manera, la capacidad diagnóstica en épocas pasadas era más limitada, lo que dificulta la identificación precisa de ciertas condiciones. Asimismo, las enfermedades recesivas pueden manifestarse de manera discontinua entre generaciones, lo que añade otra capa de complejidad a la interpretación de la historia familiar. La mayoría de los casos positivos correspondieron a mutaciones en el gen *MUTYH*, de herencia recesiva, por lo que no suelen presentarse árboles familiares con múltiples casos. En cuanto a los pacientes afectados de mutaciones en *APC*, uno presentó árbol genealógico con varios

familiares afectos de CCR, similar a los casos de PAF, mientras que el otro no presentó antecedentes familiares relevantes. Como se ha comentado, esto es consistente con la literatura, que indica que entorno a un tercio de los casos de poliposis asociada a mutaciones en *APC* son *de novo*^{82,83}.

En cuanto a otras características comparativas, la edad sí mostró una diferencia significativa entre ambos grupos. Entre los factores no genéticos que aumentan el riesgo de desarrollo de pólipos, la edad juega un papel importante, como ocurre en la mayoría de procesos cancerosos, y el CCR no es una excepción. El desarrollo de pólipos aumenta significativamente a partir de los 50 años duplicándose en la población mayor de 70 años, principalmente los adenomatosos^{149,229,230}. Por ello, las diferentes guías recomiendan comenzar los programas de detección de CCR en la población general entorno a los 50 años de edad^{32,46,54,60,231-234}. Esto se traduce en que, aun sin poseer cualquier otro factor de predisposición, a mayor edad, mayor es la probabilidad de aparición de pólipos^{16,69,194,235}. Diversas guías, tanto internacionales como nacionales, establecen el número de adenomas (entre 10 y 20, según la guía) como único criterio principal para derivar a los pacientes a estudios genéticos^{32,46,84,90,145-148}. Recientemente, se ha comenzado a incluir la edad como criterio adicional, aunque muy pocas guías lo contemplan y no existe consenso sobre el punto de corte^{46,90,147}. Nuestro centro se rige por las recomendaciones del Plan de Cáncer Familiar de la CAM que establece en 10 el número mínimo de pólipos adenomatosos requeridos para iniciar el estudio genético, sin considerar la edad del paciente¹⁴⁸. En nuestro estudio, la mediana de edad para los pacientes con mutaciones en *APC* o mutaciones bialélicas en *MUTYH* fue significativamente más joven que en el grupo negativo (OR: 0,91, IC95%: 0,86 – 0,96), lo cual es consistente con otros estudios que han llegado a conclusiones similares^{82,85,150,236}. Por tanto, se refuerza el uso de la edad como criterio complementario para la derivación a pruebas genéticas.

Otra característica clave en este estudio fue el tipo y número de pólipos desarrollados. Los pólipos adenomatosos representan aproximadamente dos tercios de todos los pólipos colónicos (siendo los adenomas tubulares los más comunes), seguidos por los pólipos hiperplásicos como el segundo tipo más frecuente. Los adenomas tubulovelloso y vellosos también pueden encontrarse, pero son menos

habituales^{68,69}. En línea con estos datos, en el estudio ambos grupos presentaron más pólipos adenomatosos que no adenomatosos. Sin embargo, los pacientes con mutaciones genéticas desarrollaron proporcionalmente más adenomas (OR: 1,08, IC95%: 1,04 – 1,13) en comparación con los casos sin mutaciones. En cuanto a los pólipos no adenomatosos (hiperplásicos y serrados), se observó un mayor número en el grupo de poliposis esporádicas. Esto respalda la hipótesis de que los pólipos no adenomatosos no tienen un componente hereditario^{205,237}. No obstante, a pesar de la significancia estadística, la observación visual de la gráfica llevó a la conclusión de que esta diferencia pudiera ser debida a los pocos datos en el grupo positivo. De hecho, la diferencia de medianas fue de sólo dos puntos (0 para el grupo de positivos vs 2 para el de negativos). En el hipotético caso de que sólo uno de los pacientes positivos hubiese desarrollado un pólipo hiperplásico, las medianas se aproximarían y se perdería la significancia. Por ello, el dato del número de pólipos no adenomatosos no fue incluido en el modelo final.

En el análisis de los subtipos adenomatosos por un lado, y no adenomatosos por el otro, no se encontró diferencias en la distribución entre grupos. El pólipo tubular fue el más común entre los pólipos adenomatosos en ambos grupos, seguido de los adenomas túbulo-vellosos y vellosos. Entre los pólipos no adenomatosos, más del 80% presentaron histología hiperplásica, tanto en el grupo positivo como en el negativo. Esto sugiere que las alteraciones genéticas tienen mayor influencia en el desarrollo de pólipos adenomatosos que los factores no genéticos, mientras que no parecen afectar a la distribución de los subtipos de pólipos.

En términos de tabaco, los resultados mostraron una mayor tasa de tabaquismo estadísticamente significativa en el grupo de poliposis esporádica en comparación con el grupo con mutaciones genéticas (OR: 8,17, IC95%: 1,97 – 33,8). El tabaco es un conocido carcinógeno que ha sido ampliamente estudiado debido a su asociación con el desarrollo de diversas enfermedades, incluida la poliposis^{238,239}. Los pólipos que se desarrollan suelen ser adenomas, que tienen el potencial de evolucionar a CCR si no se detectan y tratan adecuadamente^{240,241}. El consumo crónico de tabaco se ha vinculado con un mayor riesgo de desarrollar estos adenomas, ya que las sustancias químicas presentes en el humo del tabaco inducen mutaciones en el ADN de las células del colon, lo que favorece la formación de estos pólipos^{242,243}. A pesar

de la significancia estadística obtenida, la falta de datos sobre este hábito en el 8% de los casos limitó su inclusión en el modelo predictivo. Estos resultados resaltan la utilidad de recoger de forma sistemática el historial de tabaquismo en casos de poliposis, como se hace en otros cánceres como el de pulmón en los que no sólo se recoge si el paciente es fumador o no, sino las características del consumo cómo el índice paquetes-año (IPA). En este sentido es importante valorar el consumo global de tabaco debido al efecto acumulativo según su nivel de exposición^{244,245}.

En resumen, los datos de este estudio indicaron que los pacientes con poliposis hereditaria desarrollan más adenomas a una edad más temprana.

A partir de estas observaciones, se calculó un modelo de regresión logística para estimar la probabilidad de detectar una mutación en *APC* o *MUTYH* en función del contaje de adenomas y la edad. El umbral de decisión se estableció en una probabilidad del 3,5%, con una sensibilidad del 100% y una especificidad cercana al 60%. De haberse aplicado este modelo a la cohorte del Hospital Puerta de Hierro, se podría haber reducido más de la mitad de las pruebas genéticas (53,6%), sin omitir ningún caso positivo, y generando un ahorro de 31.946€ teniendo sólo en cuenta los gastos asociados al laboratorio. En el contexto del presupuesto total del laboratorio destinado al estudio genético de Cáncer Familiar, este ahorro hubiese representado un 6%. Aunque a priori este porcentaje pueda parecer bajo, es importante tener en cuenta que el presupuesto destinado específicamente a la sospecha de síndromes polipósicos dentro de Cáncer Familiar fue del 13,4%, por lo que el ahorro habría supuesto casi la mitad de ese presupuesto.

En cuanto a las características moleculares de los pacientes positivos de la cohorte del Hospital Puerta de Hierro, la prevalencia de mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* fue del 8% (11/138), y del 1,5% (2/138) para las mutaciones en el gen *APC*, en concordancia con estudios previos que mostraban una prevalencia de estas mutaciones en pacientes con oligopoliposis de entre el 3% y el 15% para *MUTYH* y del 2% al 9% para *APC*^{153,246-249}. Entre las variantes patogénicas de *MUTYH* encontradas, las más representadas fueron c.1187G>A p. (Gly396Asp), seguida de c.536A>G p. (Tyr179Cys). Esto es consistente con estudios previos, ya que casi todos los pacientes de la cohorte de estudio pertenecían a población europea, en la que estas dos variantes se consideran mutaciones fundadoras^{102,250-253}. En el caso

de las mutaciones en *APC*, se ha reportado que el fenotipo resultante varía dependiendo de la localización de la mutación. Las mutaciones en el extremo 5' y 3' del gen, así como las localizadas en el exón 9, se han asociado a PAAFA^{82,84,254,255}. En la cohorte del Hospital Puerta de Hierro todas las mutaciones P/PP detectadas en *APC* se situaron en el extremo 5'.

Por otro lado, entre los pacientes del grupo negativo se hallaron portadores de mutaciones monoalélicas en *MUTYH*, siendo de nuevo las mutaciones c.1187G>A y c.536A>G las de mayor prevalencia. Al comparar la incidencia de estos portadores con la incidencia en portadores sin poliposis hallados de manera incidental por el estudio por otra patología, no se encontraron diferencias en el riesgo de desarrollo de SPH o CCR. Este hallazgo respalda la decisión de clasificar a los pacientes con mutaciones heterocigotas en *MUTYH* dentro del grupo de negativos. Además, coincide con la literatura existente, que refuerza la indicación de realizar medidas de seguimientos similares a las recomendadas a los pacientes negativos^{90,106-108}.

Aunque no se pudo incluir en el diseño del modelo de probabilidad por una historia clínica incompleta, es interesante destacar el caso de la mutación en el gen *POLE*. *APC* y *MUTYH* son los genes clásicos asociados a PAA y se incluyen de manera rutinaria en cualquier panel de cáncer hereditario general. Sin embargo, recientemente se han descrito nuevos genes para este tipo de oligopoliposis, entre los que se encuentran *POLE* y *POLD1*. A pesar de que el síndrome vinculado a estos genes se conoce con el nombre de 'poliposis', la manifestación de tumores extraintestinales al mismo nivel que el CCR, como el cáncer de mama, ovario, endometrio o pulmón, explica la tendencia de renombrarlo como 'síndrome de tumores asociados a *POLE/POLD1*'¹²². En este caso, la paciente presentó un CCR con poliposis a una edad joven y un cáncer de mama posterior. Como antecedentes familiares de interés, contaba con su hermano, que desarrolló un CCR con poliposis, un cáncer renal de células claras y un cáncer de pulmón (no fumador), y su padre, que tuvo un CCR (no se conoce si presentó poliposis) y un cáncer de pulmón (fumador) posterior. De entre todos los casos negativos de PAA, este destacó por el desarrollo de CCR a edades jóvenes tanto en ella como en sus familiares, y la aparición de segundos tumores asociados también a *POLE* y *POLD1*^{112,114,116}. Por ello, ante el resultado negativo del test genético inicial, se decidió testar a la paciente

de estos genes evidenciándose la mutación c.881T>G p.(Met294Arg) en *POLE*, tanto en ella como en su hermano.

Debido a la baja incidencia descrita de este síndrome asociado a *POLE* y *POLD1*, la información disponible sobre estos genes es mucho más escasa en comparación con *APC* y *MUTYH*. Este bajo nivel de evidencias hace que las recomendaciones no incluyan pruebas de seguimiento más allá del CCR, asemejándose a las recomendaciones dadas a aquellos pacientes con fenotipo de SPH sin un componente hereditario conocido⁹⁰. Otro aspecto interesante de este caso fue el tratamiento con inmunoterapia. Las mutaciones en *POLE* se relacionan con una alta carga de hipermutaciones, lo que conlleva a que los pacientes con estas alteraciones puedan beneficiarse de tratamiento con inmunoterapia^{256,257}. No obstante, en el caso del hermano de la paciente, portador de la misma mutación en *POLE*, no respondió frente a la inmunoterapia utilizada para tratar el adenocarcinoma de pulmón, progresando incluso a nivel óseo, hepático, ganglionar y pulmonar.

Una vez obtenido el modelo, se validó externamente con datos de otros dos hospitales de la misma área geográfica, con el fin de minimizar factores de confusión relacionados con variaciones en las características de los pacientes. La comparación de la edad y número de adenomas entre la cohorte de estudio y la de validación externa respaldó la similitud entre ambas poblaciones.

En el estudio molecular los genes más reportados en ambos hospitales fueron *APC* y *MUTYH*, con una prevalencia conjunta del 1,9% (5/259) y del 2,7% (7/259) respectivamente. Al igual que ocurría con la cohorte de estudio, la mutación *MUTYH* más descrita fue c.1187G>A y de c.536A>G en segundo lugar. En el caso de *APC*, se halló una mutación en el extremo 5', tres en el extremo 3' y una en el exón 11. Aunque las mutaciones en el exón 11 no están tan bien caracterizadas como las de las otras regiones, sí existen estudios que las asocian tanto a PAF como a PAFA^{258,259}. Adicionalmente, en la cohorte del hospital 12 de Octubre se detectaron también mutaciones en otros genes asociados a poliposis adenomatosa atenuada menos frecuentes: *AXIN2*, *NTHL1* y *POLD1*. Por otro lado, a un paciente del hospital Infanta Leonor se le halló una variante patogénica en el gen *PTEN*. El paciente presentó más de 10 adenomas que fue uno de los criterios de inclusión requeridos de la cohorte de validación externa. Ante este hallazgo, se indagó más en el caso y

se constató que el paciente también había desarrollado numerosos pólipos hamartomatosos. Este caso ilustra claramente que los adenomas no son exclusivos de los SPH adenomatosos³². La calculadora detectó positivamente el caso, aunque en el supuesto contrario el paciente hubiese sido referido a estudio genético de igual manera por la presencia de hamartomas.

La evaluación de modelo mostró un valor p de Hosmer-Lemeshow superior a 0,05, lo que indicó que no había diferencias significativas entre los valores observados y los predichos por el modelo. En términos de discriminación, el AUC fue satisfactorio para ambos centros, así como el Brier Score con valores cercanos al 0. No obstante, el Hospital 12 de Octubre mostró un rendimiento ligeramente inferior debido a que dos casos positivos fueron incorrectamente predichos como negativos por el modelo.

El desarrollo de la calculadora se centró en los genes más comunes de poliposis adenomatosa, *APC* y *MUTYH*, pero recientemente se han identificado otros genes implicados en poliposis adenomatosa, como *POLE*, *POLD1*, *AXIN2* y *NTHL1*. Estos genes están siendo incorporados actualmente a los paneles genéticos, pero no estaban disponibles en nuestro centro en el momento del estudio, por lo que no se incluyeron en el modelo. Los dos pacientes incorrectamente predichos fueron pacientes de edad avanzada (67 y 71 años) con un número bajo de adenomas (19 y 20, respectivamente). Ambos casos se situaron en el límite del punto de corte (que varía entre 10 y 20 adenomas dependiendo del contexto y edad) y podrían haber sido correctamente identificados con datos de siguientes colonoscopias^{32,90,145}. De hecho, siguiendo las recomendaciones de la guía inglesa de gastroenterología, el paciente con mutación en *AXIN2* no habría sido considerado candidato para estudio genético, ya que presentaba menos de 20 pólipos a una edad superior a los 60 años¹⁴⁷. Tanto la poliposis asociada a *AXIN2* como a *NTHL1*, son síndromes recientemente descritos y de muy baja prevalencia, lo que hace que la información disponible sobre estos genes sea limitada en comparación con los síndromes asociados a *APC* y *MUTYH*¹²⁵⁻¹²⁷. Hasta la fecha, el manejo de estos pacientes no es claro y las recomendaciones se asemejan a las dadas a aquellos pacientes con fenotipo de SPH sin un componente hereditario conocido^{90,260}. En otras palabras, independientemente de si se hubiesen detectado o no estas mutaciones, el

seguimiento de estos dos pacientes habría sido el mismo. Se requiere más investigación para poder caracterizar mejor el fenotipo de estos síndromes y optimizar las estrategias de detección y manejo.

El modelo sí predijo correctamente un portador de *POLD1*. Fenotípicamente, la paciente presentaba poliposis adenomatosa atenuada con 22 adenomas a los 56 años, a lo que se le sumaba antecedentes familiares en una hermana con cáncer de ovario y endometrio, característicos de la PPAP o ‘síndrome de tumores asociados a *POLE/POLD1*’^{23,86,112,122}. De nuevo, al igual que en el caso positivo *POLE* en la cohorte de estudio, se hace patente el característico fenotipo asociado a estos genes, donde la poliposis y el CCR se acompañan de la aparición de otros tumores extraintestinales. Por tanto, es interesante señalar que la derivación de estos pacientes en particular a estudio genético podría ser más precisa si en vez de tener en cuenta sólo el número de adenomas y la edad, se considerara también el desarrollo de tumores extraintestinales en el paciente y en la historia familiar.

Este estudio ha servido de apoyo al equipo médico del Servicio de Digestivo de nuestro centro en la evaluación y decisión sobre la derivación de pacientes con poliposis adenomatosa atenuada a consejo genético. La calculadora desarrollada en este marco se ha diseñado especialmente para asistir en la toma de decisiones en pacientes de edad avanzada con un bajo número de adenomas, grupo que suele presentar mayor solapamiento con casos de poliposis esporádica. Es importante destacar que este modelo debe considerarse como una herramienta más, complementando las recomendaciones establecidas en las guías clínicas, aportando un valor adicional a los criterios ya conocidos, como los antecedentes personales y familiares, la histología de malignidad y los factores ambientales del paciente.

La disponibilidad a través de la página web ha permitido no solo la posibilidad de reducir el tiempo de discusión de los casos en los comités multidisciplinares, sino también agilizar la atención médica. Esto ha liberado tiempo para dedicar a casos de mayor complejidad, mejorando la eficiencia del proceso clínico. Además, gracias a su acceso libre puede ser utilizada por otros centros que así lo deseen.



CONCLUSIONES

1. La tasa de positividad en las poliposis adenomatosas familiares (>100 adenomas) en nuestro centro es de del 80% y por tanto el rendimiento de los estudios genéticos es alto.
2. La tasa de positividad en las poliposis harmatomatosas en nuestro centro es del 100%, y por tanto el rendimiento de los estudios genéticos es alto.
3. La tasa de positividad en las poliposis adenomatosas atenuadas en nuestro centro, siguiendo los criterios de la CAM es de 9,7%, y por tanto el rendimiento del estudio genético es muy bajo.
4. El consumo de tabaco se asocia al desarrollo de pólipos adenomatosos.
5. Los síndromes de poliposis hereditaria adenomatosa atenuada se presentan a una edad temprana y con un mayor número de adenomas en comparación con la poliposis esporádica.
6. Las mutaciones bialélicas en *MUTYH* tienen mayor prevalencia en las poliposis adenomatosas atenuadas hereditarias que mutaciones patogénicas en *APC*.
7. Las mutaciones c.1187G>A p. (Gly396Asp) y c.536A>G p. (Tyr179Cys) en el gen *MUTYH* son las más prevalentes en nuestro área.
8. El modelo de calculadora desarrollado mejora el rendimiento de los estudios genéticos en poliposis adenomatosas atenuadas al usar la edad como criterio adicional, mejorando la selección de pacientes y la rentabilidad de los test.
9. Los análisis trío son especialmente útiles para identificar mutaciones *de novo*



BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer. [citado 07 mayo 2024] Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Las cifras del Cáncer en España, 2024. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2024. ISBN: 978-84-09-58445-1
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3):229-263.
4. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2024. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2024.
5. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cáncer de colon y recto. [Internet]; 2022 [citado 14 abril 2023]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?start=2>.
6. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. Madrid: McGraw Hill; 2021. p. 831-833.
7. American Joint Committee on Cancer. American Cancer Society. [Internet]; 2020 [citado 06 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-de-la-etapa.html>.
8. BioRender.com [Internet]; 2024. Disponible en: <https://www.biorender.com>
9. American Cancer Society. Etapas del cáncer colorrectal. [Internet]; 2020 [citado 08 marzo 2021] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-de-la-etapa.html>.
10. Anderson E, Hessman C, Levin T, Monre M, Wong M. The Role of Colorectal Cancer Stem Cells in Metastatic Disease and Therapeutic Response. *Cancers.* 2011; 3: p. 319-339.

11. National Cancer Institute (NCI). What is cancer? [Internet]; 2021 [citado 03 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
12. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022; 12(1): p. 31-46.
13. Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalapour S, DePinho R. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev.* 2021; 35(11-12): p. 787-820.
14. World Health Organization (WHO). Colorectal cancer. [Internet]; 2023 [citado 03 junio 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>.
15. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control.* 2022; 29: p. 10732748211056692.
16. Silva S, Rosa V, Santos A, Almeida R, Oliveira P, Sousa J. Influence of patient age and colorectal polyp size on histopathology findings. *Arq Bras Cir Dig.* 2014; 27(2): p. 109-113.
17. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009; 22(4): p. 191-197.
18. The Official Website of New York State. Colon Cancer Incidence and Mortality by Age group, New York State, 2015-2019. [Internet]; 2022 [citado 16 noviembre 2022] Disponible en: <https://www.health.ny.gov/statistics/cancer/registry/>
19. Cancer.Net. Colorectal Cancer: Risk Factors and Prevention. [Internet]; 2022 [citado 07 noviembre 2022] Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
20. Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer.* 2016; 35(4).

21. Carethers J, Jung B. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2015; 149(5): p. 1177-1190.e3.
22. Frucht H, Aimee LL. Molecular genetics of colorectal cancer. [Internet]; 2022 [citado 07 noviembre 2022] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-colorectal-cancer/print>.
23. Schubert S, Morreau H, de Miranda N, van Wezel T. The missing heritability of familial colorectal cancer. *Mutagenesis*. 2020; 35(3): p. 221-231.
24. Chen L, Ye L, Hu B. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Molecular Genetics and Precision Medicine. *Biomedicines*. 2022; 10(12): p. 3207.
25. Fisterra. Guía clínica del cáncer de colon. [Internet]; 2020 [citado 14 junio 2020]. Disponible en: <https://www.fisterra-com.bvscsm.a17.csinet.es/guias-clinicas/cancer-colon/>.
26. Hampel H, Kalady M, Pearlman R, Stanich P. Hereditary Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022; 36(3): p. 429-447.
27. Abu-Ghazaleh N, Kaushik V, Gorelik A, Jenkins M, Macrae F. Worldwide prevalence of Lynch syndrome in patients with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Genet Med*. 2022; 24(5): p. 971-985.
28. Patel R, Hyer W. Practical management of polyposis syndromes. *Frontline Gastroenterol*. 2019; 10(4): p. 379-387.
29. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell Press*. 1990; 61: p. 759-767.
30. Shuko H, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Advances In Anatomic Pathology*. 2020; 27(1): p. 20-26.
31. Perea L, Lomas M, Hidalgo M. Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado? *Rev. esp. enferm. dig*. 2011; 103(1): p. 29-35.
32. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Cáncer Hereditario*. 3ª Edición; 2019. ISBN: 978-84-09-10462-8

33. Nguyen H, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy (Review). *Oncology Letters*. 2018; 16: p. 9-18.
34. Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular Pathways Involved in Colorectal Cancer: Implications for Disease Behavior and Prevention. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; 14: p. 16365-16385.
35. Parker T, Neufeld K. APC controls Wnt-induced b-catenin destruction complex recruitment in human colonocytes. *Sci Rep*. 2020; 10: p. 2957.
36. Conselleria De Sanitat Universal I Salut Pública. *Guía De Práctica Clínica En Cáncer Hereditario De La Comunitat Valenciana*; 2017.
37. Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway: A comprehensive review. *Cell Biol Int*. 2022; 46(6): p. 863-877.
38. Ota C, Baarsma H, Wagner D, Hilgendorff A, Königshoff M. Linking bronchopulmonary dysplasia to adult chronic lung diseases: role of WNT signaling. *Mol Cell Pediatr*. 2016 Dec; 3(1): p. 34.
39. Satorres C, García-Campos M, Bustamante-Balén M. Molecular Features of the Serrated Pathway to Colorectal Cancer: Current Knowledge and Future Directions. *Gut Liver*. 2021; 15(1): p. 31-43.
40. De Palma F, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri M, Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(7): p. 1017.
41. Kim S, Kim T. Serrated neoplasia pathway as an alternative route of colorectal cancer carcinogenesis. *Intest Res*. 2018; 16(3): p. 358-365.
42. Mezzapesa M, Losurdo G, Celiberto F, Rizzi S, d'Amati A, Piscitelli D, et al. Serrated Colorectal Lesions: An Up-to-Date Review from Histological Pattern to Molecular Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(8): p. 4461.
43. Nojadeh JN, Behrouz-Sharif S, Sakhinia E. Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXCLI J*. 2018; 17: p. 159-168.

44. Verma R, Agarwal AK, Sakhuja P, Sharma PC. Microsatellite instability in mismatch repair and tumor suppressor genes and their expression profiling provide important targets for the development of biomarkers in gastric cancer. *Gene*. 2019; 710: p. 48-58.
45. Tutlewska K, Lubinski J, Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome - literature review. *Hered Cancer Clin Pract*. 2013; 11(1): p. 9.
46. Asociación Española de Gastroenterología y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal Madrid; Actualización 2018.
47. Kim N, Park J, Park D, Sohn C, Choi K, Jung Y. Are Hemorrhoids Associated with False-Positive Fecal Immunochemical Test Results? *Yonsei Med J*. 2017; 58(1): p. 150-157.
48. Wong M, Ching J, Chan V, Lam T, AK L, Ng S, et al. Factors associated with false-positive and false-negative fecal immunochemical test results for colorectal cancer screening. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(3): p. 596-607.
49. American Cancer Society. Pruebas para diagnosticar y clasificar la etapa del cáncer colorrectal. [Internet].; 2023 [citado 10 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/pruebas-para-el-cancer-colorrectal.html>.
50. Chlorogiannis D, Verras G, Tzelepi V, Chlorogiannis A, Apostolos A, Kotis K, et al. Tissue classification and diagnosis of colorectal cancer histopathology images using deep learning algorithms. Is the time ripe for clinical practice implementation? *Prz Gastroenterol*. 2023; 18(4): p. 353-367.
51. Issaka R, Chan A, Gupta S. AGA Clinical Practice Update on Risk Stratification for Colorectal Cancer Screening and Post-Polypectomy Surveillance: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023; 165(5): p. 1280-1291.
52. American Cancer Society. American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening. [Internet]; 2024 [citado 29 julio]. Disponible en:

<https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>

53. Clarke W, Feuerstein J. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(30): p. 4148-4157

54. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2024. [Internet]; 2024 [citado 13 marzo 2024].

Disponible en:

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

55. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, Hicks LA, Wilt TJ. Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine.* 2019; 171(9): p. 643-656

56. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2012;(143): p. 844-857

57. Imperiale T, Gruber R, Stump T, Emmett T, Monahan P. Performance Characteristics of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer and Advanced Adenomatous Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019; 170(5): p. 319-329.

58. Chung D, Gray D, Singh H, Issaka R, Raymond V, Eagle C, et al. A Cell-free DNA Blood-Based Test for Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2024; 390(11): p. 973-983.

59. Imperiale T, Porter K, Zella J, Gagrat Z, Olson M, Statz S, et al. Next-Generation Multitarget Stool DNA Test for Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2024; 390(11): p. 984-993.

60. Wilkins T, McMechan D, Talukder A, Herline A. Colorectal Cancer Screening and Surveillance in Individuals at Increased Risk. *American Family Physician*. 2018; 97(2): p. 111-116.
61. López Torres G, Hernández Carmona A. Cribado del cáncer colorrectal. *Actualización en Medicina de Familia*. 2010; 6(6): p. 338-345.
62. Gupta S, Lieberman D, Anderson J, Burke C, Dominitz J, Kaltenbach T, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020; 158(4): p. 1131-1153.
63. Click B, Pinsky P, Hickey T, Doroudi M. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. *JAMA*. 2018; 319(19): p. 2021-2031.
64. Myers D, Arora K. Villous Adenoma. *StatPearls*. [Internet]; 2022 [citado 16 noviembre 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470272/?report=classic>.
65. Meseeha M AM. Colon Polyps. *StatPearls* [Internet]; 2023 [citado 06 julio 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430761>
66. Mankaney G Roupheal C, Burka CA. Serrated Polyposis Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(4): p. 777-779.
67. Macrae FA. *UpToDate*. [Internet]; 2023 [citado 06 julio 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-colon-polyps>.
68. Eshghi M, Fatemi R, Hashemy A, Aldulaimi D, Khodadoostan M. A retrospective study of patients with colorectal polyps. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2011; 4(1): p. 17-22.
69. Kazem Shahmoradi M, Soleimaninejad M, Sharifian M. Evaluation of colonoscopy data for colorectal polyps and associated histopathological findings. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020; 57: p. 7-10.

70. Taherian M, Lotfollahzadeh S, Daneshpajouhnejad P, et al. Tubular Adenoma. StatPearls [Internet]; 2023 [citado 06 julio 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553180>
71. Hu H, Gong X, Xu K, Luo S, Gao W, Li B, et al. Risk factor analysis of malignant adenomas detected during colonoscopy. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: p. 1106272.
72. Akarsu M, Kones O. Clinical Significance of Diminutive Colonic Polyps in Elderly Patients. *Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons*. 2018; 22(4): p. e2018.00016.
73. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumors: DIGESTIVE System Tumours. 5ª ed. International Agency for Research on Cancer; Lyon, Francia: 2019.
74. Meester RGS, van Herk M, Lansdorp-Vogelaar I, Ladabaum U. Prevalence and clinical features of sessile serrated polyps: a systematic review. *Gastroenterology*. 2020; 159: p. 105-118.
75. Kashida H. Endoscopic diagnosis of sessile serrated polyp: A systematic review. *Dig Endosc*. 2019; 31(1): p. 16-23.
76. National Cancer Institute. NCI Search Result: Hamartoma [Internet]; [citado 26 mayo 2023] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/hamartoma>
77. Lorca V, Garre P. Current status of the genetic susceptibility in attenuated adenomatous polyposis. *World J Gastrointest Oncol*. 2019; 11(12): p. 1101-1114.
78. Gorji L, Albrecht P. Hamartomatous polyps: Diagnosis, surveillance, and management. *World J Gastroenterol*. 2023; 29(8): p. 1304-1314.
79. Politis D, Katsanos K, Tsianos E, Christodoulou D. Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough? *World J Gastroenterol*. 2017; 23(9): p. 1541-1551.

80. Kahraman D, Sayhan S. Colon Polyps and Their Pathologic Characteristics. In Engin O, editor. *Colon Polyps and Colorectal Cancer*. Cham: Springer; 2021. p. 167-211.
81. Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, Singh A. Hereditary polyposis syndromes. *Curr Treat Options Gastro*. 2019; 17: p. 650-665.
82. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®): Health Professional Version. [Internet]; 2023 [citado 26 mayo 2023] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126744>
83. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. SMO Guidelines Committee. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol*. 2019; 30(10): p. 1558-1571.
84. Syngal S, Brand R, Church J, Giardiello F, Hampel H, Burt R. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(2): p. 223-262.
85. Valle L, Vilar E, Tavtigian S, Stoffel E. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol*. 2019; 247(5): p. 574-588.
86. Rebuzzi F, Ulivi P, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Colorectal Cancer: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): p. 2137.
87. Soons E, Bisseling T, van Kouwen M, Möslein G, Siersema P. Endoscopic management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis—A case-based review. *United European Gastroenterol J*. 2021; 9: p. 461-468.
88. Dinarvand P, Davaro E, Doan J, Ising M, Evans N, Phillips N, et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143(11): p. 1382-1398.

89. Campos F, Sulbaran M, Safatle-Ribeiro A, Martinez C. Duodenal adenoma surveillance in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastrointest Endosc.* 2015; 7(10): p. 950-959.
90. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2023. [Internet]; 2023 [citado 26 mayo 2023]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls
91. Duarte M, Milikowski C. Gastrointestinal polyposis with associated cutaneous manifestations. *Pathology.* 2022; 54(2): p. 157-166.
92. Boursi B, Sella T, Liberman E, Shapira S, David M, Kazanov D, et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *Eur J Cancer.* 2013; 49(17): p. 3680-3685.
93. Leshno A, Shapira S, Liberman E, Kraus S, Srur M, Harlap-Gat A, et al. The APC I1307K allele conveys a significant increased risk for cancer. *Int J Cancer.* 2016; 138(6): p. 1361-1637.
94. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nature Genetics.* 2002; 30(2): p. 227-232.
95. Singh M, Rai S, Pandey A, Singh N, Srivastava S. Molecular subtypes of colorectal cancer: An emerging therapeutic opportunity for personalized medicine. *Genes & Diseases.* 2019; 8(2): p. 133-145.
96. David S, O'Shea V, Kundu S. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature.* 2007; 447(7147): p. 941-950.
97. Sheng Z, Oka S, Tsuchimoto D, Abolhassani N, Nomaru H, Sakumi K, et al. 8-Oxoguanine causes neurodegeneration during MUTYH-mediated DNA base excision repair. *J Clin Invest.* 2012; 122(12): p. 4344-43661.

98. Tahara Y, Kietrys A, Hebenbrock M, Lee Y, Wilson D, Kool E. Dual Inhibitors of 8-Oxoguanine Surveillance by OGG1 and NUDT1. *ACS Chem Biol*. 2019; 14(12): p. 2606-2615.
99. Banda D, Nuñez N, Burnside M, Bradshaw K, David S. Repair of 8-oxoG:A Mismatches by the MUTYH Glycosylase: Mechanism, *Metals & Medicine. Free Radical Biology and Medicine*. 2017; 107: p. 202–215.
100. Brinkmeyer M, David S. Distinct functional consequences of MUTYH variants associated with colorectal cancer: Damaged DNA affinity, glycosylase activity and interaction with PCNA and Hus1. *DNA Repair (Amst)*. 2015; 34: p. 39-51.
101. Nielsen M, Infante E, Brand R. MUTYH Polyposis. *GeneReviews® [Internet]*; 2012 [Actualizado 2021]; [citado 08 julio 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219>
102. Aretz S, Tricarico R, Papi L, Spier I, Pin E, Horpaopan S, et al. MUTYH-associated polyposis (MAP): evidence for the origin of the common European mutations p.Tyr179Cys and p.Gly396Asp by founder events. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22(7): p. 923-929.
103. Sampson J, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans D, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet*. 2003; 62(9377): p. 39-41.
104. Dolwani S, Williams G, West K, Newman J, Stock D, Griffiths A, et al. Analysis of inherited MYH/(MutYH) mutations in British Asian patients with colorectal cancer. *Gut*. 2007; 56(4): p. 593.
105. Kashfi S, Golmohammadi M, Behboudi F, Nazemalhosseini-Mojarad E, Zali M. MUTYH the base excision repair gene family member associated with colorectal cancer polyposis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013; 6((Supple 1)): p. S1-S10.
106. Thompson A, Sutcliffe E, Arvai K, Roberts M, Susswein L, Marshall M, et al. Monoallelic MUTYH pathogenic variants ascertained via multi-gene hereditary cancer panels are not associated with colorectal, endometrial, or breast cancer. *Fam Cancer*. 2022; 21(4): p. 415-422.

107. Colas C, Bonadona V, Baert-Desurmont S, Bonnet D, Coulet F, Dhooge M, et al. MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer institute (INCa). *Eur J Med Genet.* 2020; 63(12): p. 104078.
108. Patel R, McGinty P, Cuthill V, al. e. Risk of colorectal adenomas and cancer in monoallelic carriers of MUTYH pathogenic variants: a single-centre experience. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36: p. 2199-2204.
109. Nielsen M, Franken P, Reinards T, Weiss M, Wagner A, van der Klift H, et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet.* 2005; 42(9): p. e54.
110. Nielsen M, Morreau H, Vasen HHF. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011; 79(1): p. 1-16.
111. Pyrtel K. Genetic Testing for Polyposis Syndromes. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016; 29(4): p. 345-352.
112. Jelsig A, Byrjalsen A, Busk Madsen M, Kuhlmann T, van Overeem Hansen T, Wadt K, et al. Novel Genetic Causes of Gastrointestinal Polyposis Syndromes. *Appl Clin Genet.* 2021; 14: p. 455-466.
113. Valle L, de Voer R, Goldberg Y, Sjursen W, Försti A, Ruiz-Ponte C, et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. *Mol Aspects Med.* 2019; 69: p. 10-26.
114. Palles C, Cazier J, Howarth K, Domingo E, Jones A, Broderick P, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet.* 2013; 45(2): p. 136-144.
115. Miyabe I, Kunkel T, Carr A. The major roles of DNA polymerases epsilon and delta at the eukaryotic replication fork are evolutionarily conserved. *PLoS Genet.* 2011; 7(12): p. e1002407.

116. Palles C, Martin L, Domingo E, Chegwidden L, McGuire J, Cuthill V, et al. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and recommendations for patient management. *Fam Cancer*. 2022; 21(2): p. 197-209.
117. Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, Magraner-Pardo L, Vidal A, Pineda M, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. *Genet Med*. 2020.
118. Ma X, Dong L, Liu X, Ou K, Yang L. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022.
119. Magrin L, Fanale D, Brando C, Fiorino A, Corsini L, Sciacchitano R, et al. POLE, POLD1, and NTHL1: the last but not the least hereditary cancer-predisposing genes. *Oncogene*. 2021; 40(40): p. 5893-5901.
120. Miyazaki H, Dohi O, Maeda E, Tomioka A, Yoshida N, Morinaga Y, et al. Multiple duodenal epithelial tumors in a patient with polymerase proofreading-associated polyposis in POLE variant. *Clin J Gastroenterol*. 2024; 17(3): p. 425-428.
121. Song Z, Cheng G, Xu C, Wang W, Shao Y, Zhang Y. Clinicopathological characteristics of POLE mutation in patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018; 118: p. 57-61.
122. Andrianova M, Seplyarskiy V, Terradas M, Sánchez-Heras A, Mur P, Soto J, et al. Discovery of recessive effect of human polymerase δ proofreading deficiency through mutational analysis of POLD1-mutated normal and cancer cells. *Eur J Hum Genet*. 2024; 32(7): p. 837-845
123. Weren R, Ligtenberg M, Kets C, de Voer R, Verwiel E, Spruijt L, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet*. 2015; 47(6): p. 668-671.
124. Fostira F, Kontopodis E, Apostolou P, Fragkaki M, Androulakis N, Yannoukakos D, et al. Extending the clinical phenotype associated with biallelic NTHL1 germline mutations. *Clin Genet*. 2018; 94(6): p. 588-589.

125. Kuiper RP, Nielsen M, De Voer RM, Hoogerbrugge N. NTHL1 Tumor Syndrome. GeneReviews®. [Internet]; 2020 [citado 09 abril 2024] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555473>

126. Chan J, Clendenning M, Joseland S, Georgeson P, Mahmood K, Walker R, et al. Rare germline variants in the AXIN2 gene in families with colonic polyposis and colorectal cancer. *Fam Cancer*. 2022; 21(4): p. 399-413.

127. Orphanet. Orphanet Rare Diseases AXIN2-related attenuated familial adenomatous polyposis. [Internet]; 2024 [citado 09 abril 2024] Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/401911>

128. Boland C, Idos G, Durno C, Giardiello F, Anderson J, Burke C, et al. Diagnosis and Management of Cancer Risk in the Gastrointestinal Hamartomatous Polyposis Syndromes: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117(6): p. 846-864.

129. Wagner A, Aretz S, Auranen A, Bruno M, Cavestro G, Crosbie E, et al. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med*. 2021; 10(3): p. 473.

130. Liu S, Ma Y, You W, Li J, Li J, Qian J. Hamartomatous polyposis syndrome associated malignancies: Risk, pathogenesis and endoscopic surveillance. *J Dig Dis*. 2021; 22(8): p. 444-451.

131. Orphanet. Orphanet Rare Diseases Peutz-Jeghers syndrome. [Internet]; 2024 [citado 09 abril 2024] Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2869>

132. Orphanet. Orphanet Rare Diseases Juvenile polyposis syndrome. [Internet]; 2024 [citado 09 abril 2024] Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2929>

133. Valentín F, de Tejada A, González-Vioque E, García-Simón N, Sánchez A, Romero A. The c.386A>C p.(Asn129Thr) variant in SMAD4 is likely to be pathogenic, causing Juvenile Polyposis Syndrome. A case report of a mosaic variant. *Mol Genet Genomic Med*. 2024; 12(1): p. e2348.

134. Matsumoto T, Umeno J, Jimbo K, Arai M, Iwama I, Kashida H. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication. *J Anus Rectum Colon*. 2023; 7(2): p. 115-125.
135. McDonald J, Stevenson DA. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. 2000 Jun 26 [updated 2021 Nov 24]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
136. Duan X, Guo D, Regalado E, Shen H, Genomics UoWCfM, Coselli J, et al. SMAD4 rare variants in individuals and families with thoracic aortic aneurysms and dissections. *Eur J Hum Genet*. 2019; 27(7): p.1054-1060.
137. Larsen Haidle J, MacFarland SP, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 May 13 [updated 2022 Feb 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
- 138/. Hendricks L, Hoogerbrugge N, Schuurs-Hoeijmakers J, Vos J. A review on age-related cancer risks in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Clin Genet*. 2021; 99(2): p. 219-225.
139. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, Hoogerbrugge N. PHTS Guideline Development Group; European Reference Network GENTURIS. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2020; 28(10): p. 1387-1393.
140. Carballal S, Balaguer F, IJspeert J. Serrated polyposis syndrome; epidemiology and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022; 58-59: p. 101791.
141. Gala M, Mizukami Y, Le L, Moriichi K, Austin T, Yamamoto M, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology*. 2014; 146(2): p. 520-529.

142. Whitelaw S, Murday V, Tomlinson I, Thomas H, Cottrell S, Ginsberg A, et al. Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology*. 1997; 112(2): p. 327-334.

143. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, Segditsas S, Becker M, Cuadrado P, 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(6): p. 699-703.

144. Rohlin A, Eiengård F, Lundstam U, Zagoras T, Nilsson S, Edsjö A, et al. GREM1 and POLE variants in hereditary colorectal cancer syndromes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016; 55(1): p. 95-106.

145. Yang J, Gurudu S, Koptiuch C, Agrawal D, Buxbaum J, Abbas Fehmi S, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc*. 2020; 91(5): p. 963-982.

146. Clínica Mayo. Mayo Clinic Laboratories. Colonic Adenomatous Polyposis Syndromes Testing Algorithm [Internet]; 2019 [citado 18 febrero 2022] Disponible en: https://www.mayocliniclabs.com/~/media/it-mmfiles/special-instructions/Colonic_Adenomatous_Polyposis_Syndromes_Testing_Algorithm.pdf

147. Monahan K, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop M, East J, 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). *Gut*. 2020; 69(3): p. 441-444.

148. Servicio Madrileño de Salud. Plan de Cáncer Familiar. Comunidad de Madrid. Madrid, 2015

149. Sninsky J, Shore B, Lupu G, Crockett S. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022; 32(2): p. 195-213.

150. Stanich P, Pearlman R, Hinton A, Gutierrez S, LaDuca H, Hampel H, et al. Prevalence of Germline Mutations in Polyposis and Colorectal Cancer-Associated

Genes in Patients With Multiple Colorectal Polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(10): p. 2008-2015.

151. Cekodhima G, Cekodhima A, Beqir A, Alimehmeti M, Sulo G. Demographic and histopathological characteristics of colorectal polyps: a descriptive study based on samples obtained from symptomatic patients. *Zdr Varst*. 2016; 55(2): p. 118-123.

152. Patel S, Hampel H, Smith D, Gao D, Cockburn M, Kastrinos F. Advanced adenomas may be a red flag for hereditary cancer syndromes. *Hered Cancer Clin Pract*. 2021; 19(1): p. 8.

153. Mak S, Alexander J, Clark S, Hawkins M, Cuthill V, Latchford A, et al. The Diagnostic Yield of Genetic Testing in Patients With Multiple Colorectal Adenomas: A Specialist Center Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024; 15(1): p. e00645.

154. Montanez K, Berninger T, Willis M, Harding A, Lutgendorf M. Genetic testing costs and compliance with clinical best practices. *J Genet Couns*. 2020; 29(6): p. 1186-1191.

155. Miller C, Krautscheid P, Baldwin E, Tvrdik T, Openshaw A, Hart K, et al. Genetic counselor review of genetic test orders in a reference laboratory reduces unnecessary testing. *Am J Med Genet A*. 2014; 164(5): p. 1094-1010.

156. Suarez C, Yu L, Downs N, Costa H, Stevenson D. Promoting appropriate genetic testing: the impact of a combined test review and consultative service. *Genet Med*. 2017; 19(9): p. 1049-1054.

157. Dickerson J, Cole B, Conta J, Wellner M, Wallace S, Jack R, et al. Improving the value of costly genetic reference laboratory testing with active utilization management. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138(1): p. 110-3.

158. Londre G, Zaleski C, Conta J. Adding value to genetic testing through utilization management: Commercial laboratory's experience. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(5): p. 1433-1435.

159. Mathias P, Conta J, Konnick E, Sternen D, Stasi S, Cole B, et al. Preventing Genetic Testing Order Errors With a Laboratory Utilization Management Program. *Am J Clin Pathol*. 2016; 146(2): p. 221-226.

160. Riley J, Procop G, Kottke-Marchant K, Wyllie R, Lacbawan F. Improving Molecular Genetic Test Utilization through Order Restriction, Test Review, and Guidance. *J Mol Diagn*. 2015; 17(3): p. 225-229.

161. Clift K, Macklin S, Halverson C, McCormick J, Abu Dabrh A, Hines S. Patients' views on variants of uncertain significance across indications. *J Community Genet*. 2020; 11(2): p. 139-14.

162. Gould D, Walker R, Makari-Judson G, Seven M. Experiences of individuals with a variant of uncertain significance on genetic testing for hereditary cancer risks: a mixed method systematic review. *J Community Genet*. 2022; 13(4): p. 371-379.

163. Jackson L, Weedon M, Green H, Mallabar-Rimmer B, Harrison J, Wood A, et al. Influence of family history on penetrance of hereditary cancers in a population setting. *EClinicalMedicine*. 2023; 64: p. 102159.

164. McCarthy R, Copson E, Tapper W, Bolton H, Mirnezami A, O'Neill J, et al. Risk-reducing surgery for individuals with cancer-predisposing germline pathogenic variants and no personal cancer history: a review of current UK guidelines. *Br J Cancer*. 2023; 129(3): p. 383-392.

165. Tung N, Ricker C, Messersmith H, Balmaña J, Domchek S, Stoffel E, et al. Selection of Germline Genetic Testing Panels in Patients With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2024; 42(21): p. 2599-2615.

166. Kelly P, Mahon S, Friend P. When Germline Genetic Testing Results Are Unclear: Highlighting Variants of Uncertain Significance. *J Adv Pract Oncol*. 2023; 14(7): p. 631-638.

167. Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, Mundt E, Cox H, Brown K, et al. Prevalence of Variant Reclassification Following Hereditary Cancer Genetic Testing. *JAMA*. 2018; 320(12): p. 1266-1274.

168. Pasquer A, Benech N, Pioche M, Breton A, Rivory J, Vinet O, et al. Prophylactic colectomy and rectal preservation in FAP: systematic endoscopic follow-up and adenoma destruction changes natural history of polyposis. *Endosc Int Open*. 2021; 9(7): p. 1014-E1022.
169. Koskenvuo L, Ryyänen H, Lepistö A. Timing of prophylactic colectomy in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis*. 2020; 22(11): p. 1553-1559.
170. Win A, Dowty J, Cleary S, Kim H, Buchanan D, Young J, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology*. 2014; 146(5): p. 1208-11.
171. El Hachem N, Abadie C, Longy M, Colas C, Fert-Ferrer S, Leroux D, et al. Endoscopic Phenotype of Monoallelic Carriers of MUTYH Gene Mutations in the Family of Polyposis Patients: A Prospective Study. *Dis Colon Rectum*. 2019; 62(4): p. 470-475.
172. van Leerdam M, Roos V, van Hooft J, Dekker E, Jover R, Kaminski M, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2019; 51(9): p. 877-895.
173. Promega Corporation. Technical manual. Maxwell® RSC Whole blood DNA kit. Instructions for use of products AS1520 and ASB1520. Madison, WI, USA; TM455. [Internet]; 2021 [citado 20 noviembre 2021] Disponible en: <https://www.promega.es/-/media/files/resources/protocols/technical-manuals/101/maxwell-rsc-whole-blood-dna-kit-protocol.pdf>
174. Invitrogen. Thermo Fisher scientific. Qubit™ 4 Fluorometer. Número catálogo Q33226. Número de publicación MAN0017209. Revisión D.0. Ma, Estados Unidos; 2021.
175. Illumina. Specifications for the MiSeq System. [Internet]; 2022 [citado 03 enero 2022]. Disponible en: <https://emea.illumina.com/systems/sequencing-platforms/miseq/specifications.html>

176. Head S, Komori H, LaMere S, Whisenant T, Van Nieuwerburgh F, Salomon D, et al. Library construction for next-generation sequencing: overviews and challenges. *Biotechniques*. 2014; 56(2): p. 61-64.

177. Illumina. Learn about Illumina's Next-Generation Sequencing Workflow.; 2021 [citado 14 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=olJaA6h2bFM>

178. Sophia Genetics. SOPHiA GENETICS Hereditary Cancer Solutions Fact Sheet. [Internet]; 2021 [citado 03 enero 2022] Disponible en: https://www.sophiagenetics.com/wp-content/uploads/2022/04/RUO_B.1.2.2.1_r10en_HCS_FS.pdf

179. Illumina. Optimizing Cluster Density on Illumina Sequencing Systems.; 2016. [citado 11 febrero 2025]. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/other/miseq-overclustering-primer-770-2014-038.pdf>

180. Pérez Barrios C, Barquín del Romo M, Sánchez Herrero E. Secuenciación masiva (NGS) en el laboratorio clínico. In *Curso de formación continuada 2019-2020.: Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM)*.

181. Patel K, Ruiz-Cordero R, Chen W, Routbort M, Floyd K, Rodriguez S, et al. Ultra-Rapid Reporting of GENomic Targets (URGENTseq): Clinical Next-Generation Sequencing Results within 48 Hours of Sample Collection. *J Mol Diagn*. 2019; 21(1): p. 89-98.

182. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): p. 405-424.

183. Green R, Berg J, Grody W, Kalia S, Korf B, Martin C, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013; 15(7): p. 565-574.

184. Brea-Fernández A, Álvarez-Barona M, Amigo J, Tubío-Fungueiriño M, Caamaño P, Fernández-Prieto M, et al. Trio-based exome sequencing reveals a high rate of the de novo variants in intellectual disability. *Eur J Hum Genet.* 2022; 30(8): p. 938-945.
185. Tan T, Lunke S, Chong B, Phelan D, Fanjul-Fernandez M, Marum J, et al. A head-to-head evaluation of the diagnostic efficacy and costs of trio versus singleton exome sequencing analysis. *Eur J Hum Genet.* 2019; 27(12): p. 1791-1799.
186. Sophia Genetics. Clinical Exome Solution v3. [Internet]; 2021 [citado 03 enero 2022] Disponible en: https://www.sophiagenetics.com/wp-content/uploads/2021/10/RUO_B.1.2.2.33_r1en_CES_V3.pdf
187. Illumina. System specifications for NextSeq 550Dx. [Internet]; 2022 [citado 27 febrero 2022] Disponible en: <https://www.illumina.com/systems/sequencing-platforms/nextseq-dx/specifications.html>.
188. Fernandez-Felix BM, García-Esquinas E, Muriel A, Royuela A, Zamora J. Bootstrap internal validation command for predictive logistic regression models. *The Stata Journal.* 2021; 21(2): p. 498-509.
189. Valle L, Katz L, Latchford A, Mur P, Moreno V, Frayling I, et al. Position statement of the International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT) on APC I1307K and cancer risk. *J Med Genet.* 2023; 60(11): p. 1035-1043.
190. García-Simón N, Valentín F, Royuela A, Hidalgo-Calero B, Blázquez-Martín R, de-Miguel-Reyes M, et al. Optimizing Genetic Testing Strategy for Suspected Attenuated Adenomatous Polyposis: Effective Solutions in Public Health Systems. *Clinical and Translational Oncology.* 2025.
191. Byrne R, Tsikitis V. Colorectal polyposis and inherited colorectal cancer syndromes. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31(1): p. 24-34.
192. Talseth-Palmer BA. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017; 15: p. 5

193. Nielsen M, Hes F, Nagengast F, Weiss M, Mathus-Vliegen E, Morreau H, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet*. 2007; 71(5): p. 427-433.
194. Jayadevan R, Anithadevi T, Sabu S, Venugopalan R. Prevalence of Colorectal Polyps: A Retrospective Study to Determine the Cut-Off Age for Screening. *Journal of Gastroenterology, Pancreatology & Liver Disorders*. 2016; 3(2): p. 1-5.
195. Pilarski R. How Have Multigene Panels Changed the Clinical Practice of Genetic Counseling and Testing. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(1): p. 103-108.
196. Matange K, Tuck J, Keung A. DNA stability: a central design consideration for DNA data storage systems. *Nat Commun*. 2021; 12(1): p. 1358.
197. Berrios C, Hurley E, Willig L, Thiffault I, Saunders C, Pastinen T, et al. Challenges in genetic testing: clinician variant interpretation processes and the impact on clinical care. *Genet Med*. 2021; 23(12): p. 2289-2299.
198. Law W, Yaremych H, Ferrer R, Richardson E, Wu Y, Turbitt E. Decision-making about genetic health information among family dyads: a systematic literature review. *Health Psychol Rev*. 2022; 16(3): p. 412-429.
199. Makhnoon S, Levin B, Ensinger M, Mattie K, Volk R, Zhao Z, et al. A multicenter study of clinical impact of variant of uncertain significance reclassification in breast, ovarian and colorectal cancer susceptibility genes. *Cancer Med*. 2023; 12(3): p. 2875-2884.
200. Chen E, Facio F, Aradhya K, Rojahn S, Hatchell K, Aguilar S, et al. Rates and Classification of Variants of Uncertain Significance in Hereditary Disease Genetic Testing. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(10): p. e2339571.
201. Phillips K, Deverka P, Marshall D, Wordsworth S, Regier D, Christensen K, et al. Methodological Issues in Assessing the Economic Value of Next-Generation Sequencing Tests: Many Challenges and Not Enough Solutions. *Value Health*. 2018; 21(9): p. 1033-1042.

202. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med*. 2022; 387(17): p. 1547-1556.
203. He X, Hang D, Wu K, Naylor J, Drew D, Giovannucci E, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2020; 158(4): p. 852-861.
204. Cancer.Net. Familial Adenomatous Polyposis. [Internet]; 2022 [citado 05 marzo 2023] Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/familial-adenomatous-polyposis>.
205. Basso G, Bianchi P, Malesci A, Laghi L. Hereditary or sporadic polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017; 31(4): p. 409-417.
206. Menon G, Carr S, Kasi A. Familial Adenomatous Polyposis. [Actualizado 5 mayo 2024]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024; [citado 06 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233>
207. Karstensen J, Bülow S, Højten H, Jelsig A, Jespersen N, Andersen K, et al. Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Nationwide Danish Cohort Study With Matched Controls. *Gastroenterology*. 2023; 165(3): p. 573-581.
208. Li J, Woods S, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee J, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet*. 2016; 98(5): p. 830-842.
209. Yamaguchi K, Nagayama S, Shimizu E, Komura M, Yamaguchi R, Shibuya T, et al. Reduced expression of APC-1B but not APC-1A by the deletion of promoter 1B is responsible for familial adenomatous polyposis. *Sci Rep*. 2016; 6: p. 26011.
210. Snow A, Tuohy T, Sargent N, Smith L, Burt R, Neklason D. APC promoter 1B deletion in seven American families with familial adenomatous polyposis. *Clin Genet*. 2015; 88(4): p. 360-365.

211. Rohlin A, Engwall Y, Fritzell K, Göransson K, Bergsten A, Einbeigi Z, et al. Inactivation of promoter 1B of APC causes partial gene silencing: evidence for a significant role of the promoter in regulation and causative of familial adenomatous polyposis. *Oncogene*. 2011; 30(50): p. 4977-4989.

212. Wu M, Krishnamurthy K. Peutz-Jeghers Syndrome. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535357/>. .

213. Cao Y, Tokita M, Chen E, Ghosh R, Chen T, Feng Y, et al. A clinical survey of mosaic single nucleotide variants in disease-causing genes detected by exome sequencing. *Genome Med*. 2019; 11(1): p. 48.

214. Martínez-Glez V, Tenorio J, Nevado J, Gordo G, Rodríguez-Laguna L, Feito M, et al. A six-attribute classification of genetic mosaicism. *Genet Med*. 2020; 22(11): p. 1743-1757.

215. Cook C, Armstrong L, Boerkoel C, Clarke L, du Souich C, Demos M, et al. Somatic mosaicism detected by genome-wide sequencing in 500 parent-child trios with suspected genetic disease: clinical and genetic counseling implications. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2021; 7(6): p. a006125.

216. Comunidad de Madrid. Prevecolon: prevención del cáncer de colon y recto. [Internet]; [citado 15 abril 2023] Disponible en: <http://c.madrid/prevecolon>

217. Oficina regional de coordinación oncológica. Dirección general de coordinación de la asistencia sanitaria. Consejería de Sanidad. Memoria del programa de cribado de cáncer de colon y recto PREVECOLON. Madrid; 2017.

218. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud. Datos generales - Detección precoz de cáncer. [Internet]; 2023 [citado 15 abril 2024] Disponible en: <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/HospitalesDatosGeneralesTabla.aspx?ID=106>

219. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening

with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer*. 2011; 128(10): p. 2415-2424.

220. Flavia-Saraceni A, Azevedo R, Gomes-Almeida C, Baraviera A, Kiss D, Gomez-Almeida M. Association of fecal occult blood tests results with colonoscopic findings in a general hospital and validation of the screening test. *J. Coloproctol*. 2019; 39(02): p. 121-126.

221. Qumseya B, Coe S, Wallace M. The effect of polyp location and patient gender on the presence of dysplasia in colonic polyps. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012; 3(7): p. e20.

222. McCashland T, Brand R, Lyden E, de Garmo P, Project CR. Gender differences in colorectal polyps and tumors. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(3): p. 882-886.

223. Kalady M, Church J. Prophylactic colectomy: Rationale, indications, and approach. *J Surg Oncol*. 2015; 111(1): p. 112-117.

224. Vogelsang H. Prophylactic Surgery and Extended Oncologic Radicality in Gastric and Colorectal Hereditary Cancer Syndromes. *Visc Med*. 2019; 35(4): p. 231-239.

225. Cross A, Robbins E, Pack K, Stenson I, Patel B, Rutter M, et al. Colorectal cancer risk following polypectomy in a multicentre, retrospective, cohort study: an evaluation of the 2020 UK post-polypectomy surveillance guidelines. *Gut*. 2021; 70(12): p. 2307-2320.

226. Stoffel E, Boland C. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2015; 149(5): p. 1191-1203.

227. Grady W. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology*. 2003; 124(6): p. 1574-1594.

228. Theodoratou E, Campbell H, Tenesa A, Houlston R, Webb E, Lubbe S, et al. A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *Br J Cancer*. 2010; 103(12): p. 1875-1884.

229. Marques e Silva S, Fernandes Rosa V, Nóbrega dos Santos AC, Medeiros de Almeida R, Gonçalves de Oliveira P, Batista de Sousa J. Influence of patient age and colorectal polyp size on histopathology findings. *Arq Bras Cir Dig.* 2014; 27(1): p. 109-113.

230. Zhou L, Zhang H, Sun S, Huang M, Liu J, Xu D, et al. Clinical, endoscopic and pathological characteristics of colorectal polyps in elderly patients: Single center experience. *Molecular And Clinical Oncology.* 2017; 7: p. 81-87.

231. Wolf A, Fontham E, Church T, Flowers C, Guerra C, LaMonte S, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(4): p. 250-281.

232. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging; Moreno C, Kim DH, Bartel TB, Cash BD, Chang KJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® Colorectal Cancer Screening. *J Am Coll Radiol.* 2018; 15(5S): p. S56-S68.

233. US Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement. [Internet].; 2018 [citado 07 enero 2023] Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/colorectal-cancer-screening2>.

234. Shaukat A, Kahi C, Burke C, Rabeneck L, Sauer B, Rex D. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *The American Journal of Gastroenterology.* 2021; 116(3): p. 458-479.

235. Muñoz Barabinoa C, Sánchez García W. Valoración de los signos radiológicos más frecuentes relacionados con el cáncer colorrectal, obtenidos mediante la técnica de doble contraste. *Imagen Diagn.* 2010; 1(1): p. 7-13.

236. Terlow D, Suerink M, Singh S, Gille H, Hes F, Langers A, et al. Declining detection rates for APC and biallelic MUTYH variants in polyposis patients, implications for DNA testing policy. *Eur J Hum Genet.* 2020; 28(2): p. 222-230.

237. Clendenning M, Young J, Walsh M, Woodall S, Arnold J, Jenkins M, et al. Germline Mutations in the Polyposis-Associated Genes BMPR1A, SMAD4, PTEN,

MUTYH and GREM1 Are Not Common in Individuals with Serrated Polyposis Syndrome. *PLoS One*. 2013; 8(6): p. e6670.

238. Yoshida N, Ishikawa H, Eguchi H, Okazaki Y, Hirose R, Inoue K, et al. Promotion Effects of Smoking in Polyp Development in Monozygotic Twins with Atypical Colorectal Polyposis. *Case Rep Gastroenterol*. 2022; 16(2): p. 375-381.

239. Ji B, Weissfeld J, Chow W, Huang W, Schoen R, Hayes R. Tobacco smoking and colorectal hyperplastic and adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(5): p. 897-901.

240. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels A. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008; 134(2): p. 388-395.

241. Tsoi K, Pau C, Wu W, Chan F, Griffiths S, JJ S. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(6): p. 682-688.

242. Kowalczyk M, Klepacki Ł, Zieliński E, Kurpiewski W, Zinkiewicz K, Dyśko Ł, et al. The Effect of Smoking on the Number and Type of Rectal Aberrant Crypt Foci (ACF)-First Identifiable Precursors of Colorectal Cancer (CRC). *J Clin Med*. 2020; 10(1): p. 55

243. Devall M, Dampier C, Eaton S, Ali M, Díez-Obrero V, Moratalla-Navarro F, et al. Novel insights into the molecular mechanisms underlying risk of colorectal cancer from smoking and red/processed meat carcinogens by modeling exposure in normal colon organoids. *Oncotarget*. 2021; 12(19): p. 1863-1877.

244. Dai X, Gil GF, Reitsma MB, Ahmad NS, Anderson JA, Bisignano C, et al. Health effects associated with smoking: a Burden of Proof study. *Nat Med*. 2022; 28(10): p.2045-2055.

245. Pérez-Ríos M, Rey-Brandariz J, Galán I, Fernández E, Montes A, Santiago-Pérez MI, et al. Methodological guidelines for the estimation of attributable mortality using a prevalence-based method: the STREAMS-P tool. *J Clin Epidemiol*. 2022; 147: p. 101-110.

246. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg E, Cook E, Dewanwala A, Burbidge L, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA*. 2012; 308(5): p. 485-492.

247. Guarinos C, Juárez M, Egoavil C, Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Salas R, et al. Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(5): p. 1158-1168.

248. Morak M, Laner A, Bacher U, Keiling C, Holinski-Feder E. MUTYH-associated polyposis - variability of the clinical phenotype in patients with biallelic and monoallelic MUTYH mutations and report on novel mutations. *Clin Genet*. 2010; 78(4): p. 353-363.

249. Landon M, Ceulemans S, Saraiya D, Strike B, Arnell C, Burbidge L, et al. Analysis of current testing practices for biallelic MUTYH mutations in MUTYH-associated polyposis. *Clin Genet*. 2015; 87(4): p. 368-372.

250. Sampson J, Jones N. MUTYH-associated polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009; 23(2): p. 209-18.

251. Barreiro R, Sabbaga J, Rossi B, Achatz M, Bettoni F, Camargo A, et al. Monoallelic deleterious MUTYH germline variants as a driver for tumorigenesis. *J Pathol*. 2022; 256(2): p. 214-222.

252. Paller C, Tukachinsky H, Maertens A, Decker B, Sampson J, Cheadle J, et al. Pan-Cancer Interrogation of MUTYH Variants Reveals Biallelic Inactivation and Defective Base Excision Repair Across a Spectrum of Solid Tumors. *JCO Precis Oncol*. 2024; 8: p. e2300251.

253. Fabišíková K, Hamidová O, Behulová R, Závodná K, Priščáková P, Repiská V. Case Report: The Role of Molecular Analysis of the MUTYH Gene in Asymptomatic Individuals. *Front Genet*. 2020; 11: p. 11:590486

254. Ibrahim A, Barnes D, Dunlop J, Barrowdale D, Antoniou A, Berg J. Attenuated familial adenomatous polyposis manifests as autosomal dominant late-onset colorectal cancer. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22(11): p. 1330-1333.

255. Nieuwenhuis M, Vasen H. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 61(2): p. 153-161.
256. Wang F, Zhao Q, Wang Y, Jin Y, He M, Liu Z, et al. valuation of POLE and POLD1 Mutations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes Across Multiple Cancer Types. *JAMA Oncol*. 2019; 5(10): p. 1504-1506.
257. Garmezy B, Gheeya J, Lin H, Huang Y, Kim T, Jiang X, et al. Clinical and Molecular Characterization of POLE Mutations as Predictive Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: p. e2100267.
258. Kaufmann A, Vogt S, Uhlhaas S, Stienen D, Kurth I, Hameister H, et al. Analysis of rare APC variants at the mRNA level: six pathogenic mutations and literature review. *J Mol Diagn*. 2009; 11(2): p. 131-139.
259. Lagarde A, Rouleau E, Ferrari A, Noguchi T, Qiu J, Briaux A, et al. Germline APC mutation spectrum derived from 863 genomic variations identified through a 15-year medical genetics service to French patients with FAP. *J Med Genet*. 2010; 47(10): p. 721-722.
260. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020; 52(8): p.687-700.



ANEXOS

ANEXO 1. Comité ético

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Código Interno: PI 48/24

Protocolo de fecha: 12/03/2024

Título: PROYECTO DE MEJORA DE LA EFICIENCIA DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN SÍNDROMES HEREDITARIOS POLIPÓSICOS.

Tipo de estudio: Proyecto de Investigación

El Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda en su reunión del 18/03/2024 (Acta nº 06/2024) tras la evaluación de las aclaraciones del estudio especificado, considera que:

1. El estudio evaluado cumple los requisitos metodológicos y técnicos.
2. La competencia de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Los riesgos y molestias previsibles de la investigación son aceptables en relación con los beneficios esperados.
4. El proceso de selección de los sujetos participantes es apropiado.
5. Se considera adecuado el procedimiento previsto para información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
6. Las compensaciones económicas previstas son adecuadas y no interfieren con el resto de postulados éticos.
7. El CEIm del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, tanto en su composición como en sus PNT's, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización del estudio.

Majadahonda,
Firmado digitalmente por: AVENDANO SOLA CRISTINA
Fecha: 2024.03.20 16:46

Fdo.: Dra. Cristina Avendaño Solá
Presidenta del CEIm

ZONA NOROESTE
C/ Joaquín Rodrigo, 2
28222 Majadahonda / Madrid
Tel.: 91 191 60 00
Fax: 91 373 05 35



La autenticidad de este documento se puede comprobar en www.madrid.org/csv mediante el siguiente código seguro de verificación: 1240847322068719780141

ANEXO 2. Árboles genéticos Poliposis Adenomatosas

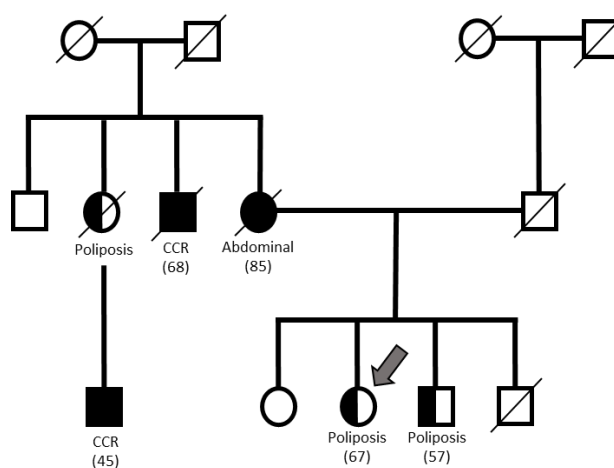


Figura anexa 1. Árbol genealógico del caso 1 de poliposis adenomatosa familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico. CCR: cáncer colorrectal.

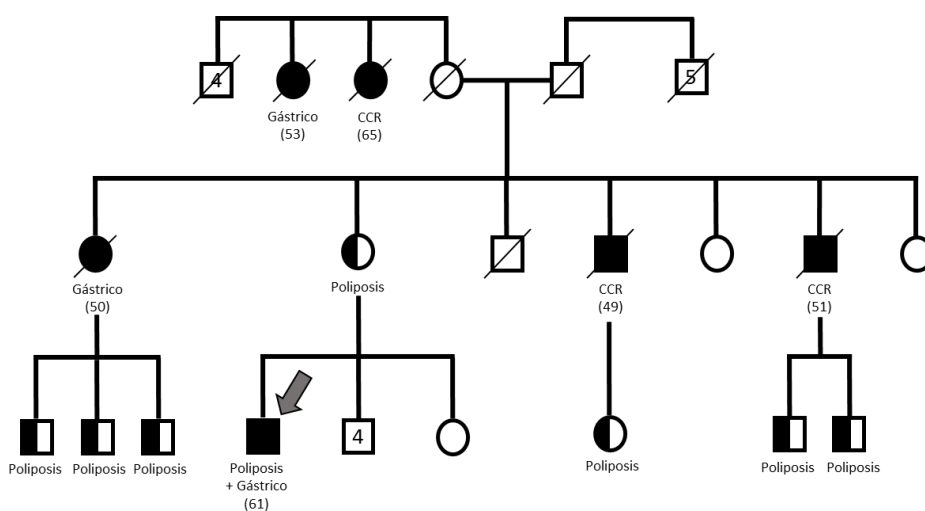


Figura anexa 2. Árbol genealógico del caso 2 de poliposis adenomatosa familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico. CCR: cáncer colorrectal.

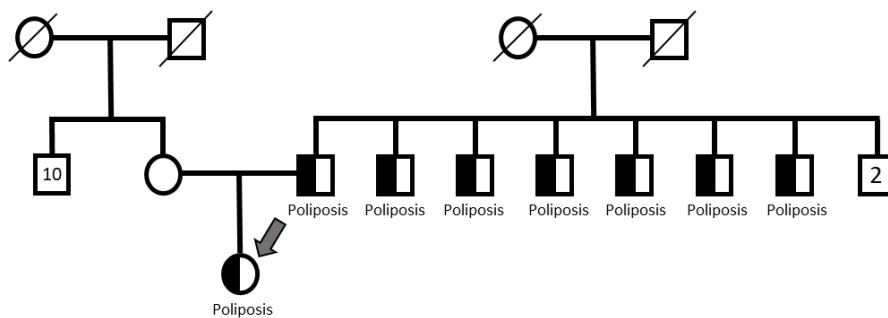


Figura anexa 3. Árbol genealógico del caso 3 de poliposis adenomatosa familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome.

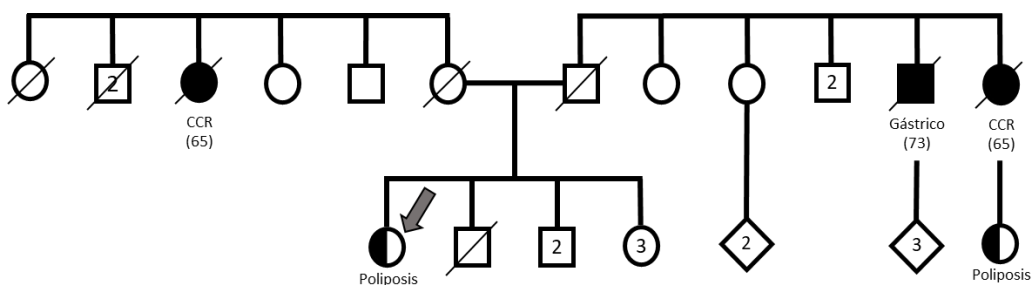


Figura anexa 4. Árbol genealógico del caso 4 de poliposis adenomatosa familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico. CCR: cáncer colorrectal.

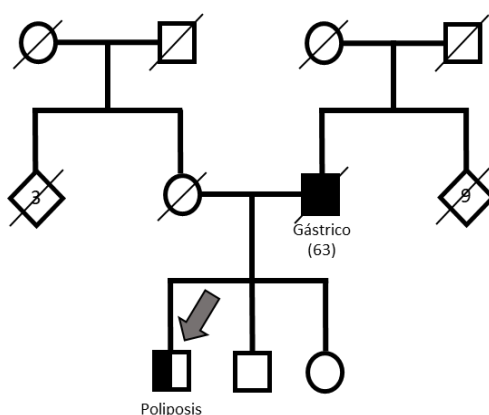


Figura anexa 5. Árbol genealógico del caso 5 de poliposis adenomatosa familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico.

**ANEXO 3. Árboles genéticos Poliposis
Adenomatosas atenuadas**

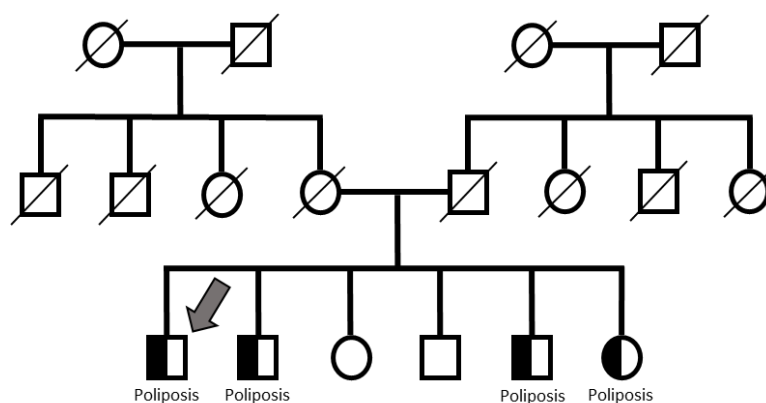


Figura anexa 6. Árbol genealógico del caso 1 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome.

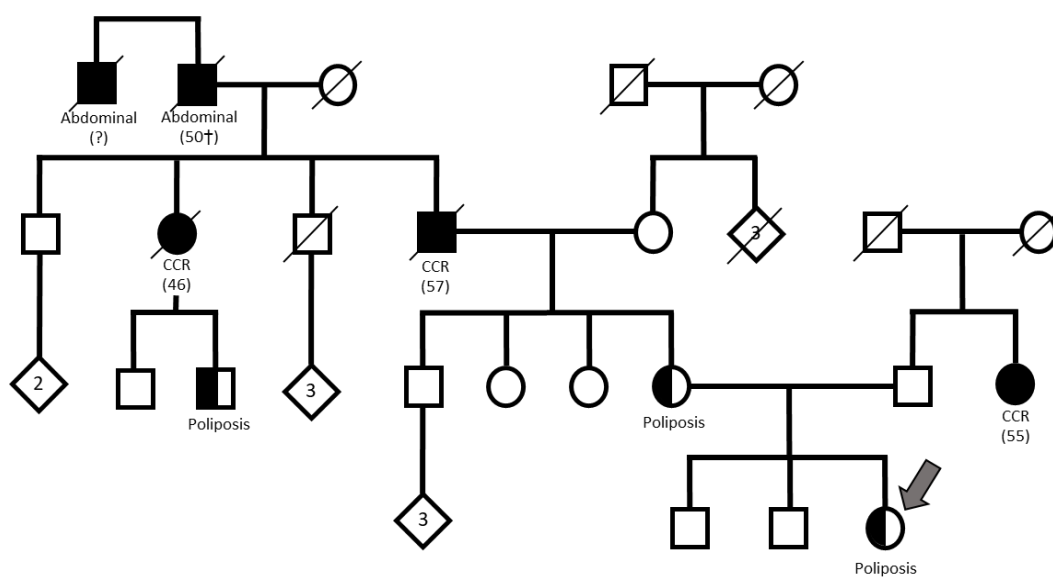


Figura anexa 7. Árbol genealógico del caso 2 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico o fallecimiento (†). CCR: cáncer colorrectal.

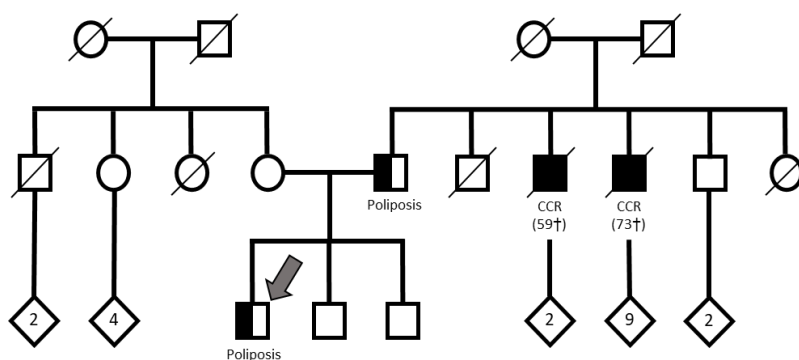


Figura anexa 8. Árbol genealógico del caso 3 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico o fallecimiento (+). CCR: cáncer colorrectal.

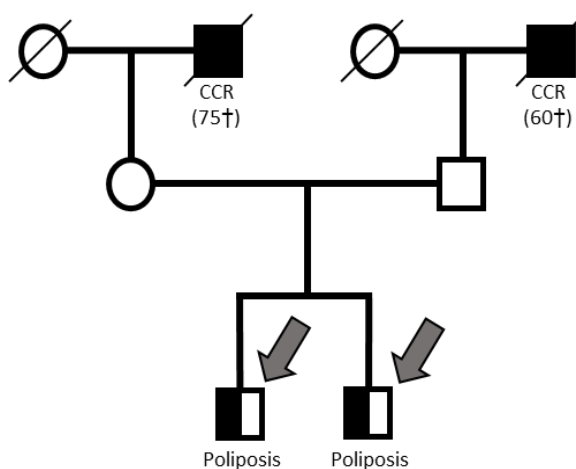


Figura anexa 9. Árbol genealógico de los casos 4 y 5 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. Las flechas indican los casos índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico o fallecimiento (+). CCR: cáncer colorrectal.

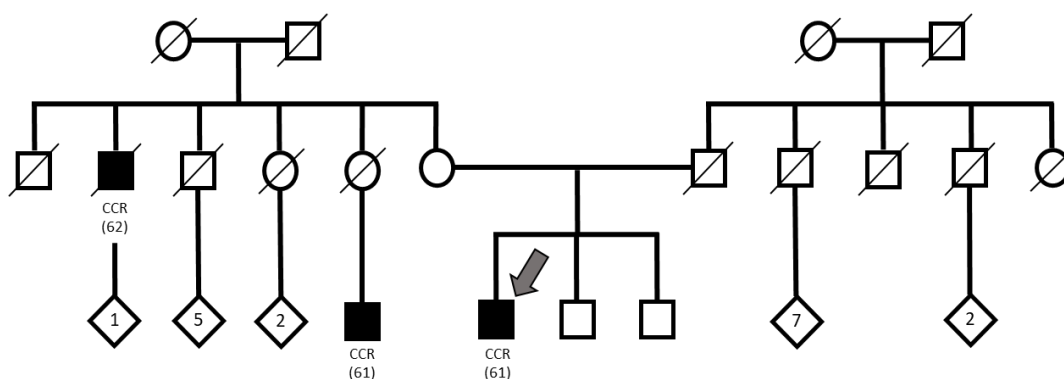


Figura anexa 10. Árbol genealógico del caso 6 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico. CCR: cáncer colorrectal.

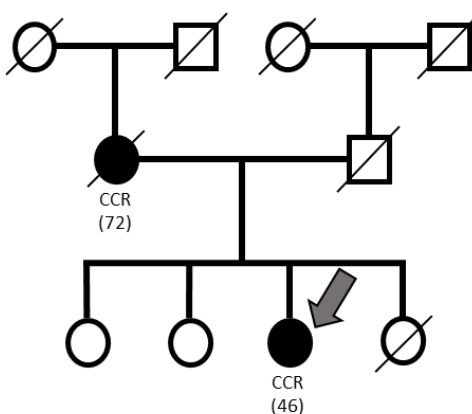


Figura anexa 11. Árbol genealógico del caso 7 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico. CCR: cáncer colorrectal

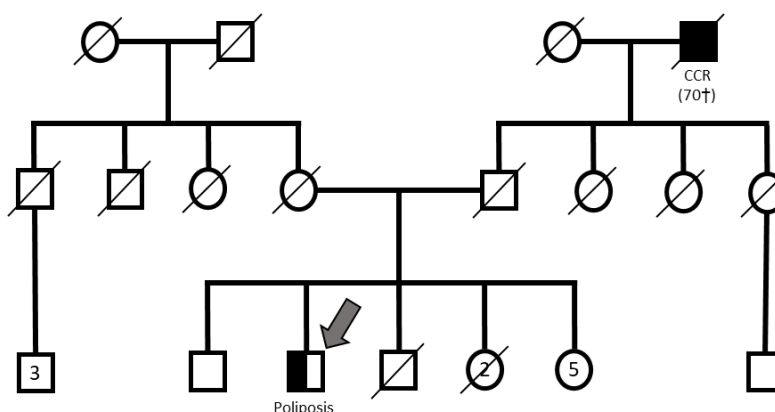


Figura anexa 12. Árbol genealógico del caso 8 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico o fallecimiento (+). CCR: cáncer colorrectal

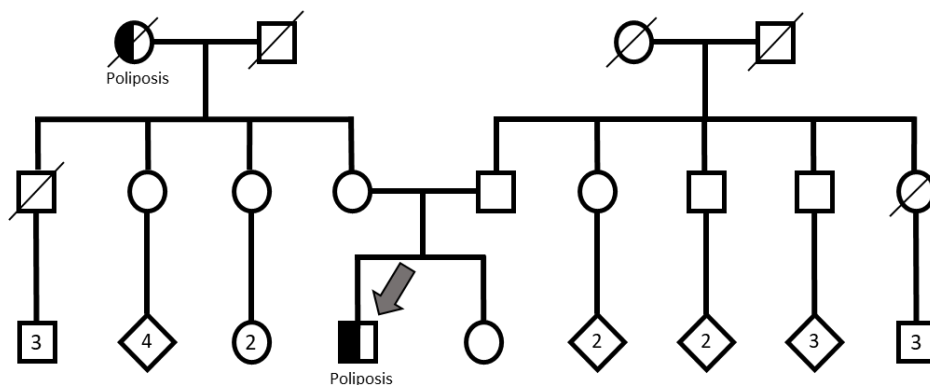


Figura anexa 13. Árbol genealógico del caso 9 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome.

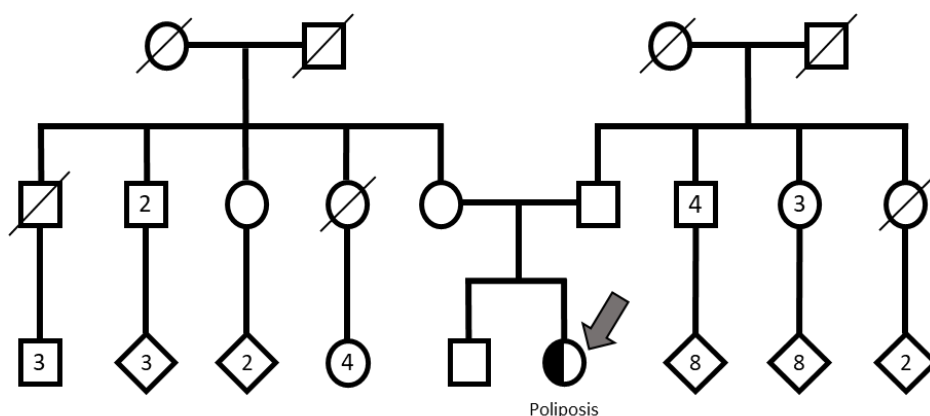


Figura anexa 14. Árbol genealógico del caso 10 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome.

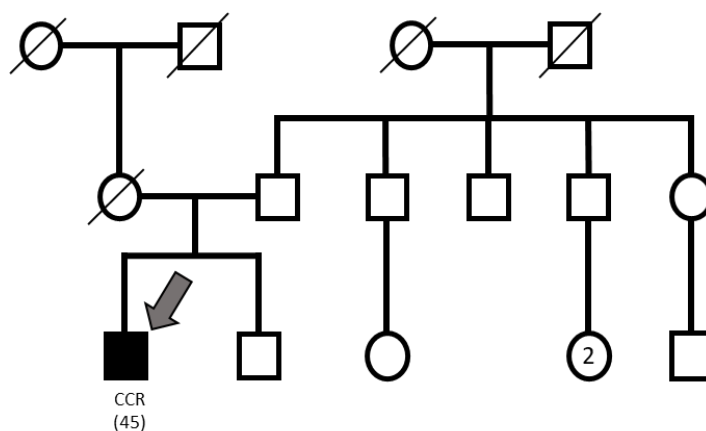


Figura anexa 15. Árbol genealógico del caso 11 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico. CCR: cáncer colorrectal.

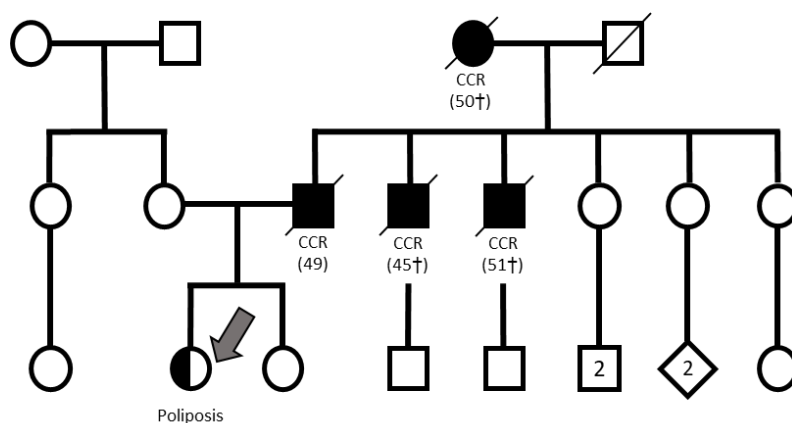


Figura anexa 16. Árbol genealógico del caso 12 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico o fallecimiento (†). CCR: cáncer colorrectal

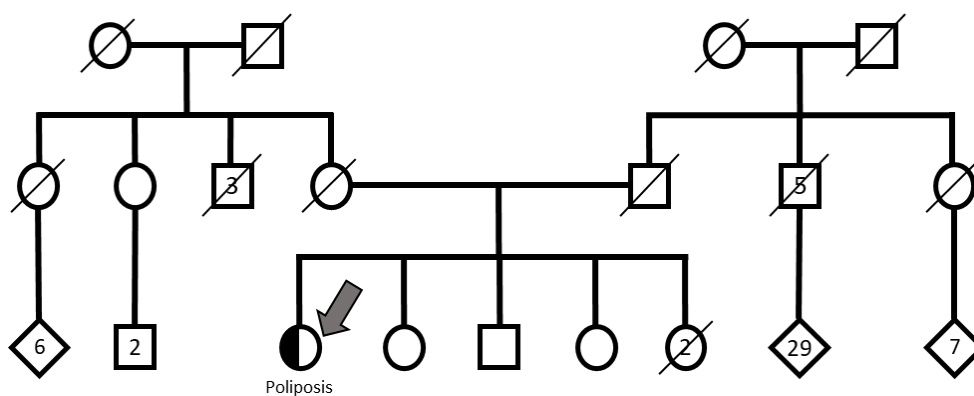


Figura anexa 17. Árbol genealógico del caso 13 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome.

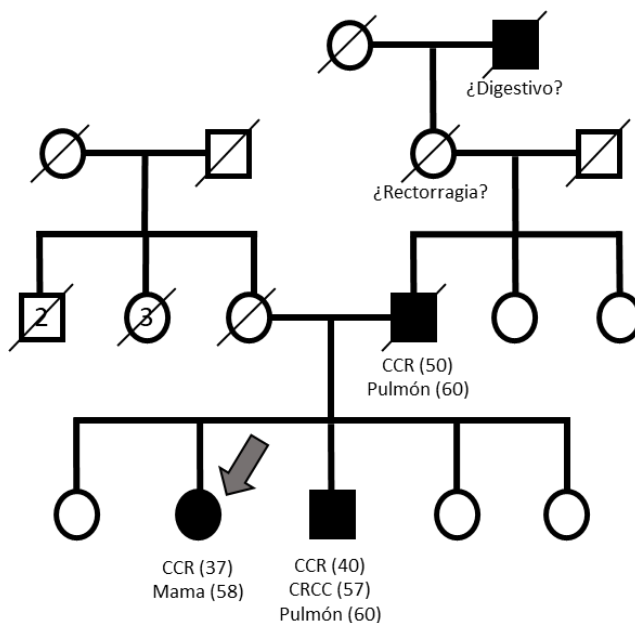


Figura anexa 18. Árbol genealógico del caso 14 de poliposis adenomatosa atenuada familiar. La flecha indica el caso índice. Sólo se muestran las neoplasias asociadas al síndrome; entre paréntesis se muestra la edad de diagnóstico o fallecimiento (†). CCR: cáncer colorrectal; CRCC: cáncer renal de células claras.

ANEXO 4. Publicaciones

Publicaciones

1. Valentín F, de Tejada A, González-Vioque E, **García-Simón N**, Sánchez A, Romero A. The c.386A>C p.(Asn129Thr) variant in SMAD4 is likely to be pathogenic, causing Juvenile Polyposis Syndrome. A case report of a mosaic variant. *Mol Genet Genomic Med.* 2024; 12(1): p. e2348. doi: 10.1002/mgg3.2348.
2. **García-Simón N**, Valentín F, Royuela A, Hidalgo-Calero B, Blázquez-Martín R, de-Miguel-Reyes M, et al. Optimizing genetic testing strategy for suspected attenuated adenomatous polyposis: effective solutions in public health systems. *Clin Transl Oncol.* 2024. doi: 10.1007/s12094-024-03811-y.
3. **García-Simón N**, Valentín F, Romero A. Genetic predisposition to polyposis syndromes. *Clin Transl Oncol.* 2025. doi: 10.1007/s12094-024-03825-6.

CLINICAL REPORT

The c.386A>C p.(Asn129Thr) variant in SMAD4 is likely to be pathogenic, causing Juvenile Polyposis Syndrome. A case report of a mosaic variant

Fátima Valentín¹ | Alberto Herreros de Tejada¹ | Emiliano González-Vioque² |
Natalia García-Simón² | Antonio Sánchez³ | Atocha Romero³  

¹Gastroenterology and Hepatology Department, Endoscopy Unit Puerta de Hierro University Hospital, Madrid, Spain

²Molecular Genetics Unit, Laboratory Medicine Department, Puerta de Hierro University Hospital, Madrid, Spain

³Hereditary Cancer Unit, Medical Oncology Department, Puerta de Hierro University Hospital, Madrid, Spain

Correspondence

Fátima Valentín, Gastroenterology and Hepatology Department, Endoscopy Unit Puerta de Hierro University Hospital, Majadahonda, Madrid, Spain.
Email: fatima.valentin@salud.madrid.org

Atocha Romero, Hereditary Cancer Unit, Medical Oncology Department, Puerta de Hierro University Hospital, Majadahonda, Madrid, Spain.
Email: atocha10@hotmail.com

Funding information

SERMAS

Abstract

Background: Juvenile Polyposis Syndrome (JPS) is a rare autosomal dominant hereditary disorder characterized by the development of multiple hamartomatous gastrointestinal polyps. Here, we present a case of JPS with a mosaic variant in SMAD4.

Methods: Exome sequencing TRIO analysis, using germline DNA from the biological mother and father along with the index case (IC).

Results: A 46-year-old male with no family history of cancer presented with chronic iron deficiency anemia and was diagnosed with massive gastric polyposis (≥ 100 polyps). At the age of 59, he underwent a total gastrectomy, revealing numerous polyps occupying the entire gastric mucosa, including a 5 cm gastric hyperplastic polyp with high-grade dysplasia and focal adenocarcinoma. TRIO analysis identified the c.386A>C p.(Asn129Thr) variant in the SMAD4 gene at an allele frequency (AF) of 22%, suggesting its mosaic origin. Subsequently, the variant was found in heterozygosity in the IC's son, who exhibited two subcentimeter polyps in the colon and seven inflammatory gastric polyps with gastric inflammatory areas and hyperplasia, suggesting that the c.386A>C p.(Asn129Thr) variant in SMAD4 segregated with the phenotype.

Conclusion: Our study provides evidence supporting the classification of the c.386A>C p.(Asn129Thr) variant in SMAD4 as a likely pathogenic variant. This finding contributes to improved accuracy in the diagnosis and genetic counseling of JPS.

KEYWORDS

hamartomatous gastrointestinal polyps, JPS, SMAD4

Fátima Valentín and Alberto Herreros de Tejada shared first authorship.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Authors. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* published by Wiley Periodicals LLC.

Juvenile Polyposis Syndrome (JPS) (OMIM 174900) is a rare autosomal-dominant hereditary disorder characterized by the development of multiple hamartomatous gastrointestinal polyps and a significant risk of gastrointestinal neoplasias (Chow & Macrae, 2005; Liu et al., 2021; Syngal et al., 2015). In 40%–60% of the patients diagnosed with JPS, a germline pathogenic loss of function mutation in either *SMAD4* (#600993) or *BMPRIA* (#601299) can be identified (Calva-Cerqueira et al., 2009). These genes encode proteins involved in the transforming growth factor-beta (TGF- β) signaling pathway (Zhao et al., 2018). *SMAD4* mutations are associated with a higher incidence of gastric polyps and massive gastric polyposis (Blatter et al., 2020), and, unlike *BMPRIA* pathogenic carriers, *SMAD4* loss of function mutations have been associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) (OMIM 175050) (O'Malley et al., 2012). *SMAD4* mutations have been described in JPS, with approximately 75% of cases inherited from a parent and 25% representing de novo pathogenic variants (Boland et al., 2022). Here, we describe a case of massive gastric polyposis in a patient harboring a mosaic variant identified by a Clinical Exome Sequencing TRIO analysis.

A 46-year-old male with no family history of cancer and chronic iron deficiency anemia was sent to the high-risk clinic (Gastroenterology Department). The patient

reported minor rectal bleeding. Due to the clinical symptoms, the patient underwent an upper oesophagogastroduodenoscopy and he was diagnosed with massive gastric polyposis (≥ 100 polyps). Biopsies revealed hyperplastic inflammatory polyps, some of them with low-grade dysplasia. In addition, for the last 14 years, he has undergone surveillance colonoscopies with the removal of multiple polyps throughout the colon (16 adenomatous, 4 hamartomatous, and 19 inflammatory polyps), therefore, meeting diagnostic criteria for JPS (Boland et al., 2022). He had no hypoalbuminemia or edema, but hypogammaglobulinemia was noticed in a laboratory test. *Helicobacter pylori* tested negative.

In September 2021, at the age of 59, the patient presented with impaired anemia (hemoglobin 6.6 g/dL, hematocrit 24.3%), and upper endoscopy showed a nonresectable giant polyp (≈ 5 cm) in the proximal gastric body (Figure 1a).

The patient underwent a total gastrectomy. Macroscopic examination of the gastrectomy specimen showed uncountable polyps that practically occupied the entire gastric mucosa. The histologic exam demonstrated a 5 cm gastric hyperplastic polyp with high-grade dysplasia and focal adenocarcinoma. Noteworthy, 12 months after surgery, the patient has completely recovered from the anemia (hemoglobin 15.6 g/dL).

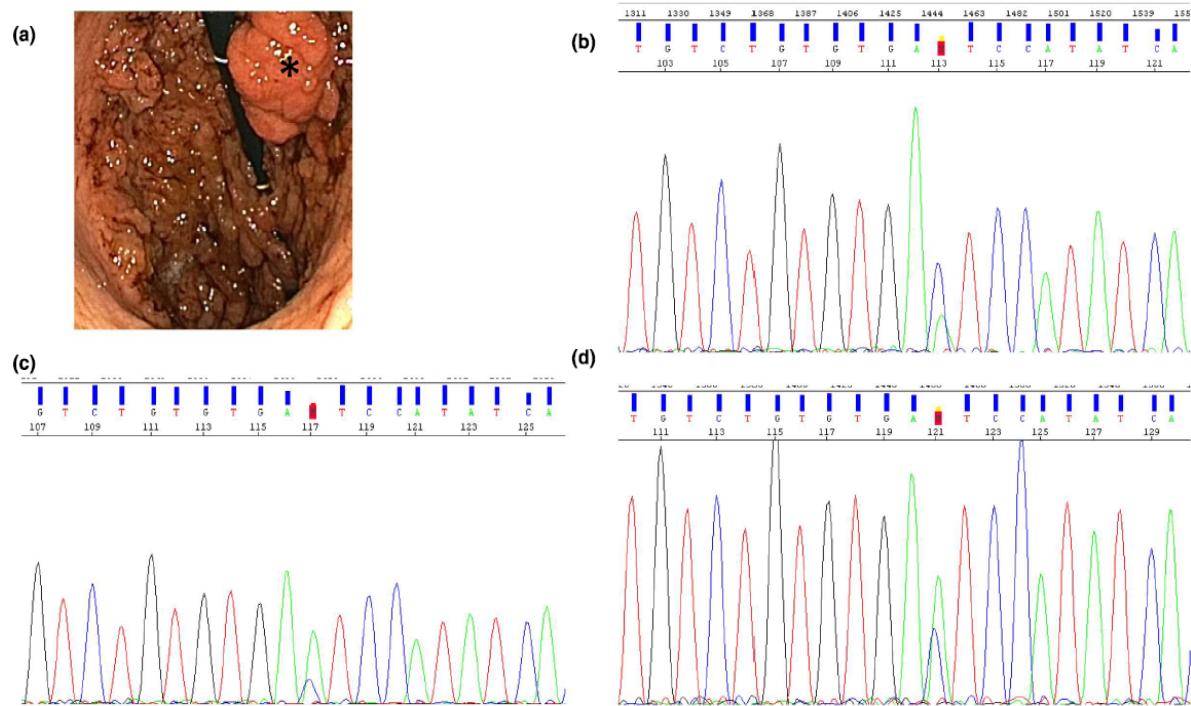


FIGURE 1 (a) Gastroscopy showing multiple gastric polyps. The nonresectable giant polyp (≈ 5 cm) in the proximal gastric body is denoted by an asterisk. (b) Electropherogram of the *SMAD4* sequence in the adenocarcinoma sample, patient blood (c), and the hyperplastic polyp (d).

The patient was referred for genetic testing. Pretest genetic counseling was carried out and clinical consent for genetic testing was obtained. Written informed consent was also obtained from the patient for publication of this case report as well as the accompanying images. Germline DNA was extracted from peripheral blood using the Maxwell® RSC whole blood DNA kit. Multigene panel testing using the Hereditary Cancer Solution (HCS) panel (Sophia Genetics) was performed. This panel is designed to detect single-nucleotide variants (SNVs), small insertion or deletion events (Indels), and copy number variations (CNVs). As well as Alu insertions, confident discrimination between variants in *PMS2CL* from the causative ones in *PMS2* (#600259) and reliable assessment of the Boland inversion in the *MSH2* (#609309) gene. Information regarding genes included in this panel is available in the Supporting Information. The study revealed no pathogenic mutations in *PTEN* (#608309), *APC* (#611731), *MUTYH* (#604933), or *CDH1* (#192090), excluding the diagnosis of Cowden Syndrome, Familial Adenomatous Polyposis or Hereditary Diffuse Gastric Cancer. Since *SMAD4* and *BMPRIA* were not included in the panel and since the patient had no family history of gastric polyposis, a clinical exome sequencing TRIO analysis was conducted, using germline DNA from the biological mother and father along with the index case (IC) using the Clinical Exome Solution v.3 (Sophia Genetics), which targets over 4000 genes, and a NextSeq 550Dx® (Illumina) sequencer. Data were analyzed using the Sophia DDM-V4 (Sophia Genetics) data analysis platform. Detailed information regarding TRIO analysis is available in the Supporting Information. Written informed consent was obtained from progenitors. Variant analysis comparing the findings in the IC against the progenitors identified the c.386A>C p.(Asn129Thr) variant in *SMAD4* (NM_005359.6) in the IC at an allele frequency (AF) of 22%. Sanger sequencing further confirmed these results. Therefore, the c.386A>C p.(Asn129Thr) variant was cataloged as mosaicism, indicating that this variant occurred during embryonic development, leading to a mixture of cells with different genetic information. No pathogenic mutations were identified in *BMPRIA*.

The genetic study of the piece of the gastrectomy was also conducted. Samples from the adenocarcinoma and a hyperplastic polyp were analyzed by Sanger Sequencing. The variant was present in both samples. In addition, visual inspection of the electropherogram revealed that the peak height corresponding to the cytosine was higher in the adenocarcinoma sample (representing approximately 2/3 of the adenine peak height) compared with the hyperplastic polyp (Figure 1b).

It should be noted that mosaicisms are sometimes missed on sequencing analyses, potentially resulting in the underdiagnosis of genetic conditions. Moreover, pathogenic mosaic variants are associated with highly variable clinical expressivity depending on the tissue affected and the proportion of cells with the variant, which may be inferred by the AF. Mosaic mutations in *SMAD4* can lead to a wide range of clinical presentations, including different types and numbers of polyps, as well as other gastrointestinal and non-gastrointestinal manifestations. In this way, the study with capsule endoscopy and thyroid ultrasound showed no significant findings. Chest and abdominal CT discarded pulmonary arteriovenous malformation. Magnetic resonance imaging ruled out brain arteriovenous malformations and further dermatology physical examination did not reveal any other mucocutaneous lesions, such as telangiectasias. Since pathogenic mutations in *SMAD4* have also been associated with aortopathy and mitral valve dysfunction (Heald et al., 2015), a transthoracic echocardiogram was also performed that did not reveal any pathological findings.

Finally, the offspring of the CI were offered genetic testing. Written informed consent was obtained. One son of the CI aged 30 years was diagnosed as a *SMAD4* c.386A>C p.(Asn129Thr) carrier. Gastroenterological examination revealed two subcentimeter polyps in the colon and seven inflammatory gastric polyps with gastric inflammatory areas and hyperplasia. The patient did not present with anemia.

The c.386A>C p.(Asn129Thr) variant is absent in population databases (PM2) (gnomAD v2.1.1 and UK Biobank last accessed June 2023). This amino acid position is highly conserved. Seventeen out of 20 *in silico* tools (PolyPhen-2, DEOGEN2, EIGEN, EIGEN PC, Mutation assessor, MutPred, PrimateAI, EVE, FATHMM-MKL, FATHMM-XF, LIST-S2, LRT, M-CAP, PROVEAN, SIFT, SIFT4G, and BLOSUM) predict a damaging effect of the variant on protein function (PP3). Metascores such as REVEAL also classified the variant as damaging. Taking into account that this is a mosaic variant, that the patient's phenotype is highly concordant with JPS caused by a pathogenic mutation in the *SMAD4* gene (PS2), and that it segregates with the phenotype (PP1), the variant was cataloged as a likely pathogenic (class 4) following the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recommendations (Richards et al., 2015).

In conclusion, here we report a mosaic variant in *SMAD4* in a patient diagnosed with JPS. Clinical diagnosis of JPS remains challenging since polyps show a wide histological variation. Moreover, diagnosis of JPS due to mosaic mutations in *SMAD4* can be challenging, as the mutation may not be present in all cells of the body and may not be detectable by standard genetic testing

methods. However, TRIO clinical exome sequencing in highly selected patients may result in high molecular diagnostic yield. Finally, we classify the c.386A>C p.(Asn129Thr) variant in *SMAD4* as a likely pathogenic, allowing for more accurate diagnosis and genetic counseling.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization, FV, AHT, and AR; NGS analysis, EGB, NGS, MP, JLC, and AR; Clinical data acquisition FV, AHT, and AS; writing—original draft, FV, AHT, and AR. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the patient and his caregivers. The study was supported by SERMAS.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors have declared no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data supporting the study's findings are available from the corresponding author, AR, upon reasonable request.

ETHICAL COMPLIANCE

The study was approved by the ethics committee of Hospital Puerta de Hierro (internal code: PI_169-18). Pretest genetic counseling was carried out and clinical consent for genetic testing was obtained. Written informed consent was also obtained from the patient for publication of this case report as well as the accompanying images.

ORCID

Atocha Romero  <https://orcid.org/0000-0002-1634-7397>

TWITTER

Atocha Romero  LiquidBiopsyLab

REFERENCES

- Blatter, R., Tschupp, B., Aretz, S., Bernstein, I., Colas, C., Evans, D. G., Genuardi, M., Hes, F. J., Hüneburg, R., Järvinen, H., Lalloo, F., Moeslein, G., Renkonen-Sinisalo, L., Resta, N., Spier, I., Varvara, D., Vasen, H., Latchford, A. R., & Heinimann, K. (2020). Disease expression in juvenile polyposis syndrome: A retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 *SMAD4*/*BMPRIA* pathogenic variant carriers. *Genetics in Medicine*, *22*, 1524–1532.
- Boland, C. R., Idos, G. E., Durno, C., Giardiello, F. M., Anderson, J. C., Burke, C. A., Dominitz, J. A., Gross, S., Gupta, S., Jacobson, B. C., Patel, S. G., Shaikat, A., Syngal, S., & Robertson, D. J. (2022). Diagnosis and management of cancer risk in

- the gastrointestinal hamartomatous polyposis syndromes: Recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*, *162*, 2063–2085.
- Calva-Cerqueira, D., Chinnathambi, S., Pechman, B., Bair, J., Larsen-Haidle, J., & Howe, J. R. (2009). The rate of germline mutations and large deletions of *SMAD4* and *BMPRIA* in juvenile polyposis. *Clinical Genetics*, *75*, 79–85.
- Chow, E., & Macrae, F. (2005). Review of juvenile polyposis syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *20*, 1634–1640.
- Heald, B., Rigelsky, C., Moran, R., LaGuardia, L., O'Malley, M., Burke, C. A., & Zahka, K. (2015). Prevalence of thoracic aortopathy in patients with juvenile polyposis syndrome-hereditary hemorrhagic telangiectasia due to *SMAD4*. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *167A*, 1758–1762.
- Liu, S., Ma, Y., You, W., Li, J., Li, J. N., & Qian, J. M. (2021). Hamartomatous polyposis syndrome associated malignancies: Risk, pathogenesis and endoscopic surveillance. *Journal of Digestive Diseases*, *22*, 444–451.
- O'Malley, M., LaGuardia, L., Kalady, M. F., Parambil, J., Heald, B., Eng, C., Church, J., & Burke, C. A. (2012). The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Diseases of the Colon and Rectum*, *55*, 886–892.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehms, H. L., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, *17*, 405–424.
- Syngal, S., Brand, R., Church, J., Giardiello, F. M., Hampel, H. L., & Burt, R. W. (2015). ACG Clinical Guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *The American Journal of Gastroenterology*, *110*, 223–262.
- Zhao, M., Mishra, L., & Deng, C. X. (2018). The role of TGF-beta/*SMAD4* signaling in cancer. *International Journal of Biological Sciences*, *14*, 111–123.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Valentín, F., de Tejada, A. H., González-Vioque, E., García-Simón, N., Sánchez, A., & Romero, A. (2023). The c.386A>C p.(Asn129Thr) variant in *SMAD4* is likely to be pathogenic, causing Juvenile Polyposis Syndrome. A case report of a mosaic variant. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *00*, e2348. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2348>



Optimizing genetic testing strategy for suspected attenuated adenomatous polyposis: effective solutions in public health systems

Natalia García-Simón¹ · Fátima Valentín² · Ana Royuela³ · Beatriz Hidalgo-Calero⁴ · Ricardo Blázquez-Martín⁴ · Montserrat de-Miguel-Reyes⁴ · José María Sánchez-Zapardiel⁴ · Luisa Adán-Merino⁵ · Alejandro Rodríguez-Festa¹ · Patricia Gallego-Gil¹ · Pilar Mediavilla-Medel¹ · Laura Quiñonero-Moreno¹ · Lourdes Gutiérrez¹ · Alberto Herreros-de-Tejada² · Antonio Sánchez¹ · Mariano Provencio¹ · Atocha Romero¹

Received: 11 July 2024 / Accepted: 23 November 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

Background *APC* and *MUTYH* genes are key in hereditary attenuated adenomatous polyposis syndromes. Guidelines recommend genetic testing based on polyp count, often overlooking age despite its impact on polyp prevalence.

Aim To enhance genetic testing strategies for suspected attenuated adenomatous polyposis by combining polyp count and age in a probability calculator.

Methods Retrospective study of adult patients referred to NGS genetic testing for suspected attenuated adenomatous polyposis (accumulated history of < 100 adenomas) (discovery cohort, N = 138). Data included age, adenoma count, and test results. A multivariable logistic regression model was developed to associate positive genetic test results with age and adenoma count. The model was externally validated with 259 patients from two tertiary hospitals in our region (validation cohort, N = 259).

Results In the discovery cohort, 13 (9.4%) patients had pathogenic mutations, being younger (OR:0.91, 95%CI 0.86–0.96) and having more adenomas (OR:1.08, 95%CI 1.04–1.13) compared to negative cases. The logistic regression model combining age and polyp count demonstrated an AUC of 0.92. Using a cutoff probability of 3.5%, the model achieved 100% sensitivity and 58% specificity in identifying positive cases. In the external validation, the model accurately predicted 14 out of 16 positive cases (88%). The remaining two positive cases were a patient with an *AXIN2* mutation in heterozygosis, and a patient with a *NTHL1* mutation in homozygosis. Performance evaluation of both hospitals yielded AUC values of 0.77 and 0.90.

Conclusions Older individuals with fewer polyps are less likely have hereditary syndromes. Including age in genetic testing criteria can enhance patient selection and cost-effectiveness.

Keywords Hereditary attenuated adenomatous polyposis · Age · Adenomas · Genetic testing · *APC* · *MUTYH*

✉ Atocha Romero
atocha10@hotmail.com

¹ Hereditary Cancer Unit, Medical Oncology Department, Puerta de Hierro University Hospital, Majadahonda, 28222 Madrid, Spain

² Gastroenterology Department, Biomedical Research Institute (IDIPHISA), Puerta de Hierro University Hospital, Majadahonda, Madrid, Spain

³ Biostatistics Unit, Puerta de Hierro Biomedical Research Institute (IDIPHISA), CIBERESP, ISCHII. Majadahonda, Madrid, Spain

⁴ Hereditary Cancer Laboratory, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain

⁵ Gastroenterology Department, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain

Introduction

Hereditary polyposis syndromes are known to be accountable for about 2–3% of all cases of colorectal cancer (CRC) [1, 2]. The most common polyposis syndromes are familial adenomatous polyposis (FAP) (OMIM #175,100), attenuated FAP (AFAP) (OMIM #175,100), and *MUTYH*-associated polyposis (MAP) (OMIM #608,456), while other syndromes such as hamartomatous polyposis are less frequent [3]. The main genes associated with hereditary adenomatous polyposis syndromes are *APC* (OMIM #611,731) gene, for FAP and AFAP, and *MUTYH* (OMIM #604,933) gene, for MAP.

For suspected patients, guidelines recommend offering genetic testing based on the number of polyps, with a

threshold of more than 100 adenomatous polyps for FAP, and more than 10 or 20 adenomatous polyps (depending on the guideline) for AFAP and MAP [4–8]. However, since polyps are not only caused by mutations in polyposis genes but are also intrinsic to age, the older the patient is, the more likely it is to detect polyps, lowering the probability of being a case of hereditary syndrome, especially when the polyp burden is low. Therefore, despite the selection of patients, germline multigene testing continues to have a high demand in laboratories, which decreases the rate of mutation detection, making these studies low cost-effective. Stanich et al. [9] demonstrated that, on the one hand, the prevalence of mutations in adenomatous polyposis syndromes genes (*APC* and *MUTYH*) increases with the number of polyps developed, and on the other hand, older populations have a lower prevalence of finding significant mutations in these genes.

Consequently, age should also be included as a criterion for referring to genetic testing, helping the selection of patients, although very few guidelines include it. In this paper, we aim to improve genetic testing performance in suspected attenuated adenomatous polyposis by establishing a probability calculator based on the number of polyps and age upon which recommend referring to genetic testing.

Methods

Subjects

We conducted a retrospective analysis of patients aged 18 years and older referred for genetic testing at Puerta de Hierro Hospital for suspected attenuated adenomatous polyposis (AFAP or MAP) between 2015 and 2023 (N = 138). Suspicion was based on a history of 10 to 100 adenomatous polyps, following the Community of Madrid (CAM) guidelines [10]. Patients with two or more hamartomatous polyps were excluded from the study as this suggests hamartomatous polyposis [4]. The study received approval from the ethics committee of Puerta de Hierro Hospital (internal code: PI_48/24). Pre-test genetic counseling was conducted, and clinical consent for genetic testing was obtained. Written informed consent for data publication was also obtained from patients.

Only pathogenic (P) (class 5) and likely pathogenic (LP) (class 4) variants in *APC* and *MUTYH* genes were considered positive cases. Being a recessive gene, *MUTYH* variants were classified as positive only if found in homozygosity or compound heterozygosity. Negative cases included no variants detected, benign (class 1) and probably benign (class

2) variants, variants of uncertain significance (class 3), or monoallelic *MUTYH* variants.

Genetic testing

At Puerta de Hierro Hospital, germline DNA was extracted from peripheral blood using the Maxwell RSC whole blood DNA kit (Promega). Genetic testing was performed by massive sequencing (NGS) on a MiSeq sequencer (Illumina) using the Hereditary Cancer Solution (HCS) kit (Sophia Genetics) and following the manufacturer's instructions. The panel included *APC* and *MUTYH* as relevant genes associated with adenomatous polyposis. Bioinformatic analysis was performed using the Sophia DDM-V4 (Sophia Genetics) data analysis platform. Relevant SNPs and indels were confirmed by Sanger sequencing. The reference sequences used to name variants were NM_001128425.2 for *MUTYH* and NM_000038.6 for *APC*.

Age and number of polyps

Age refers to the age at genetic testing. Number of polyps refers to the total accumulated polyps until genetic testing.

Polyps were histologically classified into adenomatous (tubular, tubulovillous and villous), and non-adenomatous (hyperplastic and serrated polyps) groups. There were some reports that classified resected polyps just as “adenomatous” without sub-classification. They are here reported as “not classified” adenomatous polyps and were only considered in the adenomatous vs non-adenomatous polyps' comparison and not in the subtype comparison.

External validation

Two independent cohorts (N = 259) were used for validation: 12 de Octubre University Hospital (n = 162) and Infanta Leonor University Hospital (n = 97).

At 12 de Octubre University Hospital, extracted DNA from whole blood using the Maxwell RSC Whole Blood kit (Promega). The Custom Hereditary Cancer Solution (CHCS) kit (Sophia Genetics) was employed for genetic testing, and software analysis was conducted using Sophia DDM-V4 (Sophia Genetics). Genes included in the sequencing kit were *APC*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *AXN2* and *NTHL1*. Any pathogenic or LP variants identified through massive sequencing were subsequently validated via Sanger sequencing.

Infanta Leonor Hospital utilized the QIAamp Blood DNA kit (QIAcube) for the extraction and purification of DNA from peripheral blood. Genetic testing was conducted by NGS on a MiSeq (Illumina) using the SureSelect

QXT Target Enrichment (Agilent) kit for the coding region and flanking zones of the analyzed genes (*APC*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *NTHL1*, *MSH3*). The bioinformatic analysis was carried out using custom-designed analysis pipelines, assisted by the SureCall and Alissa Interpreter software (Agilent). Sanger sequencing was employed to confirm relevant SNPs.

Statistics

The Shapiro–Wilk test assessed normality. Non-normally distributed quantitative variables were presented as median along with the 25th (P25) and 75th (P75) percentiles. For nonparametric comparisons, the Chi square test and Mann–Whitney test were used for categorical and quantitative variables respectively. Multivariable logistic regression (logit) established the association between having a positive genetic test result (dependent variable) and the age and polyps count. Internal validation used the *bvalidation* command in Stata [11]. This command performs an internal validation through calibration and discrimination. Resampling techniques were performed by bootstrapping, with 500 replications. To evaluate calibration, a calibration plot was generated, in which the quintiles of the observed and expected probabilities of having the event were graphically confronted. The expected/observed (E/O) ratio will equal 1, the calibration in the large (CITL) will be 0 and the slope equal to 1. Discrimination is measured by the C-statistic, which is an analog of the AUC, with values ranging from 0.5 for no discrimination to 1.0 for perfect discrimination. The Brier scale (range 0–100) was also calculated as an overall performance measure, with high values indicating

predictions closer to the actual outcome. It was obtained from the Brier score: Brier scaled = 1 – Brier score / Brier max.

For the external validation, the calibration plot assessed the calibration and the AUC, the discrimination.

From the model predicted probability, we pursued an optimal cutoff point with the maximal sensitivity and developed an online calculator available at <https://investigacionpuertadehierro.com/calculadora-poliposis/>.

P value < 0.05 was considered statistically significant.

Statistical analysis was carried out using MedCalc Statistical Software version 11.4.2.0 program (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018), Stata v18 (StataCorp. 2023. *Stata Statistical Software: Release 18*. College Station, TX: StataCorp LLC.).

Results

Of the 138 patients included in the Puerta de Hierro cohort, 13 patients (9.4%) tested positive for genetic mutations. Among these, 11 patients had a P/LP variant in *MUTYH* gene: three were homozygous and eight were compound heterozygous. Two patients had a P variant in *APC* gene in heterozygosis (Supplementary Fig. 1). The most prevalent *MUTYH* mutations were c.1187G > A p.(Gly396Asp) (commonly known as G396D), and c.536A > G p.(Tyr179Cys) (commonly known as Y179C) (Table 1).

Patient characteristics of positive and negative groups are shown in Table 2. There were no significant differences in sex distribution among groups. Similarly, development of CRC was similar between the two groups, with 4 (24.8%) CRC patients in the positive group and 31 (30.8%) in the

Table 1 Characteristics of positive group patients

Patient	Age at GT (years)	Gene	Variant	Heterozygosity	CRC (Age diagnosis)	FH CRC
Case 1	75	<i>MUTYH</i>	c.1187G > A	Homozygous	YES (57)	NO
Case 2	28	<i>MUTYH</i>	c.536A > G + c.933 + 3A > C	Compound heterozygous	NO	YES
Case 3	47	<i>MUTYH</i>	c.1012C > T + c.536A > G	Compound heterozygous	NO	YES
Case 4	44	<i>MUTYH</i>	c.1012C > T + c.536A > G	Compound heterozygous	NO	YES
Case 5	46	<i>MUTYH</i>	c.1012C > T + c.536A > G	Compound heterozygous	NO	YES
Case 6	63	<i>MUTYH</i>	c.1187G > A + c.736G > T	Compound heterozygous	YES (60)	YES
Case 7	66	<i>MUTYH</i>	c.1187G > A	Homozygous	YES (55)	YES
Case 8	77	<i>MUTYH</i>	c.1187G > A	Homozygous	NO	YES
Case 9	51	<i>MUTYH</i>	c.1187G > A + c.1227_1228dup	Compound heterozygous	NO	NO
Case 10	51	<i>MUTYH</i>	c.1187G > A + c.1101dup	Compound heterozygous	NO	NO
Case 11	44	<i>MUTYH</i>	c.1187G > A + c.1227_1228dup	Compound heterozygous	YES (44)	NO
Case 12	39	<i>APC</i>	c.697C > T	Heterozygous	NO	YES
Case 13	79	<i>APC</i>	c.423G > C	Heterozygous	NO	NO

GT genetic testing, CRC colorectal cancer, FH family history

Table 2 Patients' characteristic for positive and negative group

Patients' characteristics	Positive group n = 13	Negative group n = 125	p value
Age (years) median (P25-P75)	51 (44–66)	67 (61–72)	0.012
Sex			0.51
Women, n (%)	6 (46.2)	46 (36.8)	
Men, n (%)	7 (53.8)	79 (63.2)	
Polyp type	683 (100)	3685 (100)	<0.001
Adenomatous, n (%)	659 (96.5)	2916 (79.1)	
Non-adenomatous, n (%)	24 (3.5)	769 (20.9)	
CRC, n (%)	4 (30.8)	31 (24.8)	0.64
FH CRC, n (%)	8 (61.5)	55 (44)	0.23
Smoking, n (%)			0.004
Yes	2 (16.6)	42 (33.3)	
Former	1 (5.6)	49 (39.7)	
No	7 (55.6)	26 (20.6)	
ND	3 (22.2)	8 (6.4)	

CRC colorectal cancer, FH CRC family history of colorectal cancer, ND no data

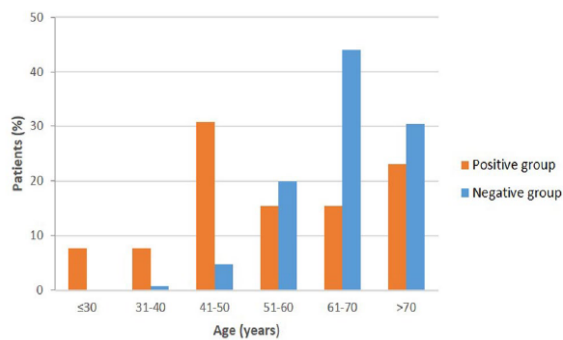


Fig. 1 Distribution of ages (by decades of years) at which genetic testing was performed

negative group. Regarding family history (FH) of CRC, 43.2% of patients in the negative group had at least one family member with CRC while for the positive group, the percentage rose to 61.5%, although the difference did not reach statistical significance.

Parameters that did show significant differences between the negative and positive groups were age (OR: 0.91, 95%CI 0.86–0.96, $P = 0.012$), number of adenomas (OR: 1.08, 95%CI 1.04–1.13, $P < 0.001$) and smoking status (OR: 8.17, 95%CI 1.97–33.8, $P = 0.004$).

Age-comparison study

The youngest positive case was 28 years old, and the oldest one was 79 years old. In the negative group, ages ranged from 39 to 83 years. The median age was 51 years in the

positive group (P25-P75: 44–66), whereas the median age was 67 years (P25-P75: 61–72) in negative cases (OR: 0.91, 95%CI 0.86–0.96; Supplementary Fig. 2). Among negative cases, 74% were aged over 60, whereas the positive group had only five cases above that age (Fig. 1).

Polyp comparison study

Comparison data revealed a relation between the genetic test result and the number of adenomas. Both groups developed more adenomatous polyps than non-adenomatous polyps, but overall, the positive group developed significantly more adenomas (median: 42, P25-P75: 33–74) than the negative group (median: 22, P25-P75: 16–28) (OR: 1.08, 95%CI 1.04–1.13). At the time of genetic testing, the majority of positive cases (85%) accumulated more than 30 adenomas, while only 24% of negative cases reached that threshold (Supplementary Fig. 3).

There were no significant differences according to the subtypes of polyps (Supplementary Table 1). For adenomatous subtypes, the most common one was tubular in the positive group as well as in the negative group (90.7% vs 89.9% respectively), followed far behind by tubulovillous (5.3% vs 6.1%) and villous polyp subtypes (0.5% vs 0.2%) ($P = 0.46$). For non-adenomatous polyps, the hyperplastic subtype was the most prevalent (83% vs 81%) in both groups (Supplementary Fig. 4).

Calculator

Model development

Using multivariable logistic regression, we estimated the probability of a patient having a positive genetic result based on their age and number of adenomas at genetic testing. The regression equation was: $\text{logit}(\text{genetic test (+)})/1 - \text{genetic test (+)} = 0,3822 + (-0,0814 * \text{age in years}) + (0,0731 * \text{number of adenomas})$ © IDIPHISA, (2024), All rights reserved. Overall model performance was ranked by a Brier score of 32.6%. Calibration scores were 1 for E/O ratio, 0 (95%CI -0.73 to 0.73) for CITL, and 1 (95%CI 0.56–1.44) for slope. Discrimination was assessed by an AUC of 0.924 (95%CI 0.85–0.99; $P < 0.01$) (Fig. 2).

The next step was to establish a cut-off point from the predicted probability model upon which to decide whether to refer patients to genetic testing or not. The requirement

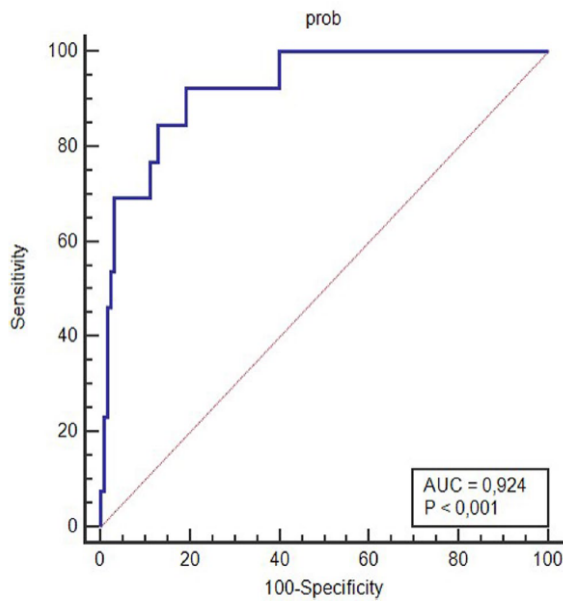


Fig. 2 AUC for probability of having a positive genetic test

set to select this point was having a 100% sensibility with maximum specificity, so the false negative rate would be 0% but minimizing the number of false positives. These criteria were fulfilled at a probability of 3.5%, with a sensibility of 100% and a specificity of 58%. Applying the model retrospectively, it was found that 74 cases meeting the polyposis criteria according to CAM recommendations had a probability of a positive genetic test below 3.5%.

Internal validation

For internal validation, the Brier score for overall model performance was 24.3%. Calibration results showed an E/O ratio of 0.97 (95% CI 0.57–1.38), CITL of 0.07 (95%CI -0.8 to 1.01), and a calibration slope of 0.89 (95%CI 0.39–1.51). C-statistic for discrimination was 0.9 (95%CI 0.78–1). After adjusting the model by bootstrapping, the OR for age was 0.93 (95%CI 0.88–0.98), and the OR for number of polyps was 1.07 (95%CI 1.03–1.1).

External validation

The final validation was made by using data from other centers (N=259), located in the same geographic area. We gathered data on the number of polyps and age at the time of genetic testing, and the results of such test, classifying patients between “positive” (when genetic results revealed a P/LP mutation in genes related to polyposis) and “negative” (when no P/LP mutation related to polyposis was found). Patient characteristics from external centers closely resembled those of our own (Supplementary Table 2).

At 12 de Octubre Hospital (n=162), 11 patients were reported as positive. Of these, four cases presented biallelic *MUTYH* mutations (three homozygous and one compound heterozygous), four cases carried *APC* mutations in heterozygosis and one case presented a heterozygous *POLD1* mutation. The model correctly predicted the positive result in 9 out of these 11 cases. The remaining two positive cases were predicted as negative. One was a 67-year-old patient with 19 adenomas with the mutation c.1994dup p.(Asn666fs) in gene *AXIN2* in heterozygosis. The second case was a 71-year-old patient with 20 adenomas

Table 3 Perform results for external validation data

Hospital	Patients			Model prediction		Performance measures	
	All n	Positive n, (%)	Negative n, (%)	TP n, (%)	TN n, (%)	Hosmer–Lemeshow p value	AUC
12 de Octubre	162	11 (6.8)	151 (93.2)	9 (81.8)	75 (49.7)	0.45	0.77
Infanta Leonor	97	5 (5.2)	92 (94.8)	5 (100)	49 (53.3)	0.38	0.90

TP total positives, TN total negatives

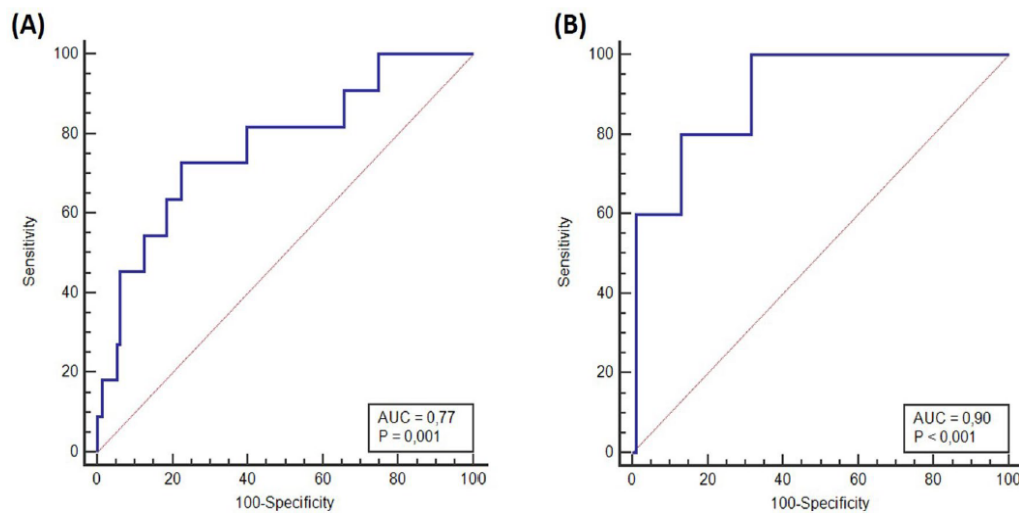


Fig. 3 AUC resulting from applying the model to external validation databases. **A** AUC for 12 de Octubre Hospital, and **B** AUC for Infanta Leonor Hospital

and the mutation c.268C > T p.(Gln90Ter) in *NTHL1* gene, in homozygosis. Calibration performance yielded a Hosmer–Lemeshow p value of 0.45 (Table 3), while the discrimination study resulted in an AUC of 0.77 (95%CI 0.61–0.93) (Fig. 3).

At the Infanta Leonor Hospital (n = 97), 92 cases were negative, and 5 cases were positive. Mutations identified in these patients included three in *MUTYH* (1 homozygous and 2 compound heterozygous), one in *APC*, and one in *PTEN*. All 5 mutated patients were accurately predicted as positive. Performance evaluation indicated a Hosmer–Lemeshow p value of 0.38 (Table 3) and an AUC of 0.90 (95%CI 0.78–1) (Fig. 3).

Discussion

The diagnosis of Hereditary Polyposis Syndromes is crucial for patients and their families. This diagnosis begins with an oligopoliposis phenotype, and it is confirmed by genetic testing. Accurate patient selection for genetic testing is essential for public health efficiency. Since polyps can arise by either genetic mutations or aging, there is a phenotype overlap between hereditary polyposis and sporadic polyposis. The CAM's *Prevecolon* program screens for CRC using the fecal occult blood test (FOBT) [12] leading to increased detections of asymptomatic polyposis and genetic consultations, which strain resources and yield low diagnostic returns [13, 14]. All of this emphasizes the need to implement new tools for better patient selection. To improve it, guidelines include other features to help a better distinction between genetic and sporadic polyposis [15, 16]. Nowadays age is

beginning to be included too, although very few guidelines do it and there is no consensus about the cut-off limit [4, 7, 17]. Consequently, we developed a calculator based on adenoma count and patient age to better differentiate between hereditary and sporadic polyposis, aiding health professionals in selecting patients more effectively and optimizing the diagnostic yield of genetic testing.

In the Puerta de Hierro cohort, the prevalence of biallelic *MUTYH* mutations was 8% (11/138), and 1.5% (2/138) for *APC* mutations, in line with previous studies which ranged prevalence of these mutations in patients with oligopoliposis from 3 to 15% for *MUTYH* and from 2 to 9% for *APC* [9, 18]. Among the *MUTYH* pathogenic variants found, the most represented ones were G396D and Y179C. This is consistent with what has been previously found since most patients belonged to European population, in which these two variants are considered founder mutations [19–21].

Confrontation of other features between positive and negative group, showed no differences in sex, as described in other studies [22, 23]. Personal history of CRC and family history of CRC did not reach statistical significance between the two groups, demonstrating that the CRC risk for mutated patients in this study has been lowered due to the early diagnosis and prophylactic surgical strategies carried out (polypectomies and colectomies) that prevented developing CRC [24–26].

In terms of tobacco consumption, the negative group exhibited higher rates of smoking and former smoking compared to the positive group (OR: 8.17, 95%CI: 1.97–33.8). Tobacco is a known carcinogen and has been linked to the development of polyposis [27, 28]. Our data imply that

smoking was a significant contributing factor in sporadic polyposis cases.

Adenomatous polyps represent about two-thirds of all colonic, with tubular adenomas being the most common, followed by hyperplastic polyps. Tubulovillous, villous and serrated polyps are less frequent [23]. In this study, mutated patients developed in proportion more adenomas and fewer hyperplastic polyps than not mutated cases. When comparing adenomatous and non-adenomatous subtypes separately, there were no differences in distribution. This demonstrates that genomic mutations have a greater influence on adenomatous polyp development than sporadic factors like age, but do not affect subtype distribution.

For age comparison, the median age for patients with an *APC* or biallelic *MUTYH* mutation was 51 years, significantly younger than those patients in the negative group (OR: 0.91, 95%CI: 0.86 to 0.96). Our results complement other studies that reached the same conclusion [9, 29–31]. This consolidates the use of age as a complementary criterion for referring to genetic test.

Using data on the number of adenomas, age, and genetic test results, we constructed a model to estimate the likelihood of detecting a polyposis mutation based on adenoma count and age. We established the decision point at a 3.5% probability, ensuring 100% sensitivity and nearly 60% specificity. Had this model been applied to the patients of the Puerta de Hierro Hospital cohort, more than half of the genetic tests (53.6%) could have been saved, avoiding any missed positive cases and resulting in savings of 50,000€. External validation was conducted using data from two different hospitals within the same geographic area, to minimize potential confounding factors associated with variations in patient characteristics. Performance evaluation at both centers reported a Hosmer–Lemeshow *p* value above 0.05, indicating no significant differences between observed and model-predicted values. In terms of discrimination, the AUC was satisfactory for both centers. However, 12 de Octubre Hospital exhibited slightly poorer performance due to two positive cases being incorrectly predicted as negative by the model. Both cases involved elderly patients (67 and 71 years) with a low number of polyps (19 and 20, respectively). Guidelines [4–8] are gradually shifting the adenoma count threshold for recommending genetic testing from 10 to 20, and those that include age, criteria are more restricted for patients over 60 years old. These two cases fell into a gray area, as one was below the 20-adenoma threshold and the other one was just in the limit with an advanced age. Consequently, depending on the guidelines applied, these two patients might not have met the requested criteria for genetic testing referral.

The model was constructed solely based on common adenomatous polyposis genes, *APC* and *MUTYH*, as positive cases. However, in recent years, additional genes such

as *POLE*, *POLD1*, *AXIN2*, and *NTHL1* have been associated to adenomatous polyposis. While these genes are now included in genetic panels, they were not available at the time of testing in our center and were therefore excluded from the model.

Unlike *APC* and *MUTYH* polyposis, *POLD1/POLE* syndrome is characterized by the development of extraintestinal tumors, including endometrial, ovarian, brain, and pancreatic cancers [4, 32]. Patients carrying mutations in these genes exhibit a highly distinctive phenotype leading clinicians to consider *POLE* and *POLD1* testing not only based on the polyposis phenotype but also on the broader tumor spectrum. Notably, despite the model's limitations, we successfully detected a *POLD1*-positive case.

On the other hand, patients carrying *AXIN2* or *NTHL1* mutations have an elevated CRC risk compared to the general population, although the level of risk remains uncertain due to the low prevalence reported thus far, complicating patient management and genetic counseling. [33, 34]. In our hands, the *AXIN2* and *NTHL1* cases were wrongly predicted however they were close to the cutoff point. With additional data from subsequent colonoscopies, these cases might have been correctly classified [35].

In conclusion, hereditary polyposis syndromes present themselves at an early age and with a higher burden of adenomas than sporadic polyposis. Both features should be taken into consideration for selecting patients to refer to genetic testing. To ease the process, we developed a calculator that provides the probability of obtaining an informative genetic result based on these two characteristics. This will aid in deciding whether to proceed with genetic testing.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03811-y>.

Acknowledgements Patients and their caregivers.

Funding Supported by Rio Hortega Fellowship grant no. CM22/00213 from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (Cofunded by European Union). P.M-M is supported by PFIS fellowship grant no. FI22/00321, ISCIII (Cofunded by European Union).

Data availability Data will be made available on request.

Declarations

Conflict-of-interest The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical approval and Informed consent The study received approval from the ethics committee of Puerta de Hierro Hospital (internal code: PI_48/24). Pretest genetic counseling was conducted, and clinical consent for genetic testing was obtained. Written informed consent for data publication was also obtained from patients.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing,

adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, et al. Hereditary polyposis syndromes. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17:650–5.
- Byrne RM, Tsikitis VL. Colorectal polyposis and inherited colorectal cancer syndromes. *Ann Gastroenterol*. 2018;31:24–34.
- Chen L, Ye L, Hu B. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics and precision medicine. *Biomedicines*. 2022;10:3207.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (Version 2.2023). 2023. [cited January 16, 2024] Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf
- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223–62
- 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;91:963–82.
- Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al; Hereditary CRC guidelines eDelphi consensus group. 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). *Gut* 2020;69:411–44
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Cáncer Hereditario*. 3ª Edición. 2019. [cited January 22, 2024] Available from: https://seom.org/images/Libro_Cancer_hereditario_2019.pdf
- 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;17:2008–15.
- Servicio Madrileño de Salud. Plan de Cáncer Familiar. Comunidad de Madrid. Madrid, 2015. [cited March 26, 2024] Available from: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/programa-cancer-familiar#panel-43292>
- Fernandez-Felix BM, García-Esquinas E, Muriel A, et al. Bootstrap internal validation command for predictive logistic regression models. *Stand Genomic Sci*. 2021;21:498–509.
- Consejería de Sanidad Servicio Madrileño de Salud. Prevecolon: prevención del cáncer de colon y recto [cited April 02, 2024] Available from: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/prevecolon-prevencion-cancer-colon-recto>
- Oficina regional de coordinación oncológica. Dirección general de coordinación de la asistencia sanitaria. Consejería de Sanidad. Memoria del programa de cribado de cáncer de colon y recto PREVECOLON. 2017. [cited April 02, 2024] Available from: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/asis/memoria_prevecolon_2017.pdf
- Consejería de Sanidad Servicio Madrileño de Salud. Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud. Datos generales - Detección precoz de cáncer [cited April 15, 2024]. Available from: <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/Hospitales/DatosGeneralesTabla.aspx?ID=106>
- Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of family history and genetic testing to determine risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2020;158:389–403.
- Armelaio F, de Pretis G. Familiar colorectal cancer: a review. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9292–8.
- Basso G, Bianchi P, Malesci A, et al. Hereditary or sporadic polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:409–17.
- Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, et al; Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Asociación Española de Gastroenterología. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:585–96
- Mak S, Alexander JL, Clark SK, Hawkins M, et al. The diagnostic yield of genetic testing in patients with multiple colorectal adenomas: a specialist center cohort study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024;15: e00645.
- Aretz S, Tricarico R, Papi L, et al. MUTYH-associated polyposis (MAP): evidence for the origin of the common European mutations p.Tyr179Cys and p.Gly396Asp by founder events. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:923–9
- Barreiro RAS, Sabbaga J, Rossi BM, et al. Monoallelic deleterious MUTYH germline variants as a driver for tumorigenesis. *J Pathol*. 2022;256:214–22.
- Paller CJ, Tukachinsky H, Maertens A, et al. Pan-cancer interrogation of MUTYH Variants reveals biallelic inactivation and defective base excision repair across a spectrum of solid tumors. *JCO Precis Oncol*. 2024;8: e2300251.
- Qumseya BJ, Coe S, Wallace MB. The effect of polyp location and patient gender on the presence of dysplasia in colonic polyps. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012;3: e20.
- Kazem-Shahmoradi M, Soleimanejad M, Sharifian M. Evaluation of colonoscopy data for colorectal polyps and associated histopathological findings. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;57:7–11.
- Kalady MF, Church JM. Prophylactic colectomy: Rationale, indications, and approach. *J Surg Oncol*. 2015;111:112–7.
- Vogelsang HE. Prophylactic surgery and extended oncologic radicality in gastric and colorectal hereditary Cancer syndromes. *Visc Med*. 2019;35:231–9.
- Cross AJ, Robbins EC, Pack K, et al. Colorectal cancer risk following polypectomy in a multicentre, retrospective, cohort study: an evaluation of the 2020 UK post-polypectomy surveillance guidelines. *Gut*. 2021;70:2307–20.
- Yoshida N, Ishikawa H, Eguchi H, et al. Promotion effects of smoking in polyp development in monozygotic twins with atypical colorectal polyposis. *Case Rep Gastroenterol*. 2022;16:375–81.
- Botteri E, Iodice S, Raimondi S, et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:388–95.
- PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®): Health Professional Version. 2024 Feb 2. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002
- Terlouw D, Suerink M, Singh SS, et al. Declining detection rates for APC and biallelic MUTYH variants in polyposis

- patients, implications for DNA testing policy. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:222–30.
32. 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;247:574–88.
33. Schubert SA, Morreau H, de Miranda NFCC, van Wezel T. The missing heritability of familial colorectal cancer. *Mutagenesis.* 2020;35:221–31.
34. Valle L, de Voer RM, Goldberg Y, et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. *Mol Aspects Med.* 2019;69:10–26.
35. Fostira F, Kontopodis E, Apostolou P, et al. Extending the clinical phenotype associated with biallelic NTHL1 germline mutations. *Clin Genet.* 2018;94:588–9.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Genetic predisposition to polyposis syndromes

Natalia García-Simón¹ · Fátima Valentín² · Atocha Romero¹

Received: 8 July 2024 / Accepted: 7 December 2024

© The Author(s), under exclusive licence to Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2025

Abstract

Hereditary polyposis syndromes are significant contributors to colorectal cancer (CRC). These syndromes are characterized by the development of various types and numbers of polyps, distinct inheritance patterns, and extracolonic manifestations. This review explores these syndromes with a focus on their genetic characteristics. Advances in diagnostics, particularly the identification of pathogenic germline variants through massive sequencing technologies, have enhanced our understanding of the genetic alterations associated with polyp formation and CRC risk. Identifying pathogenic variants beyond traditional diagnostic criteria improves the management and surveillance of these syndromes. Genetic diagnosis not only refines patient treatment and surveillance, but also informs relatives of potential risks, enabling appropriate management. However, challenges persist in determining the pathogenicity of newly discovered mutations due to their low prevalence. This review covers hereditary polyposis syndromes, from well-established to newly recognized types, providing insights into their genetic landscapes and highlighting the need for tailored surveillance based on genotype.

Keywords Hereditary polyposis syndromes · Adenomatous polyposis · Hamartomatous polyposis · Serrated polyposis · Genetic testing

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide, following breast and lung cancer, and ranks second in cancer-related mortality [1]. The majority of CRC cases are sporadic, with only 5–10% caused by hereditary syndromes. These hereditary cancers can be divided into two groups based on the presence of polyps: non-polyposis syndromes and polyposis syndromes [2]. This review focuses only on hereditary polyposis syndromes.

Hereditary polyposis syndromes account for approximately 2–3% of all colorectal cancer cases [3]. These syndromes exhibit a wide range of phenotypes, varying in the type and number of polyps, age of onset, extracolonic manifestations, and patterns of inheritance. Based on the type of

polyps developed, they can be classified into adenomatous polyposis syndromes, hamartomatous polyposis syndromes, serrated polyposis syndromes, and mixed polyposis syndromes [4].

In recent years, the diagnostic approach to these syndromes has evolved from relying solely on clinical criteria to incorporating the identification of pathogenic germline variants [5]. Advances in massive sequencing technologies have led to the discovery of an increasing number of genes associated with polyp formation, which confer an elevated risk of CRC [6]. Cases of polyposis that test negative for mutations in classic genes are now being re-evaluated using whole genomic sequencing or expanded gene panels, uncovering new genetic alterations that may explain the occurrence of these lesions [7, 8]. Genetic diagnosis benefits not only the patient, by adapting their treatment and surveillance strategies, but also their relatives who can be informed of their own risks and receive appropriate management [5].

Before referring a patient for genetic testing, it is essential to document a thorough personal and family history of cancer. If the patient meets the criteria for genetic testing, the most efficient approach is to perform a multigene panel using next-generation sequencing technology (NGS). For polyposis syndromes and CRC risk, the American Society

✉ Atocha Romero
atocha10@hotmail.com

¹ Hereditary Cancer Unit, Medical Oncology Department, Puerta de Hierro University Hospital, Majadahonda, 28222 Madrid, Spain

² Gastroenterology Department, Biomedical Research Institute (IDIPHISA), Puerta de Hierro University Hospital, Majadahonda, 28222 Madrid, Spain

of Clinical Oncology (ASCO) provides guidelines to assist in selecting the appropriate genes to include in the panel [9]. Once the results are obtained, variants are interpreted following the corresponding guidelines [10–12].

However, caution is advisable, as not all mutations identified in these genes are necessarily causative of the disease. The presence of founder variants in certain ethnic groups, which are common in these populations but unrelated to polyposis, must be considered. Furthermore, many of these newly identified genes have not been extensively studied across multiple populations, mainly because of their low prevalence, making it difficult to unequivocally classify the pathogenicity of their variants [13].

This review aims to present the hereditary polyposis syndromes identified to date, from the well-established to the newly recognized, detailing their main clinical and genetic characteristics.

Adenomatous polyposis syndromes

These syndromes share the common feature of developing adenomas, which vary in number and other characteristics specific to each syndrome. The genes involved in these pathologies are diverse; however, some of them are part of the same pathway. Depending on the syndrome, the inheritance patterns can be either dominant or recessive.

Familial adenomatous polyposis

Familial adenomatous polyposis (FAP) (OMIM#175100) (Fig. 1) is the most prevalent hereditary polyposis syndrome, affecting approximately 1 in 10,000 individuals (Table 1), and is characterized by the development of over 100 adenomatous polyps [14]. Mutations linked to FAP are situated within the *APC* (adenomatous polyposis coli) gene, located on the long arm of chromosome 5, which encodes a tumor-suppressor protein. The APC protein plays a crucial role in various cellular processes including cell migration, signal transduction, transcriptional activation, and apoptosis through the Wnt/ β -catenin pathway. APC protein binds with other proteins such as AXIN2 and GSK3- β to form a complex, pivotal in the Wnt/ β -catenin signaling [15]. Mutations in *APC* gene disrupt this pathway, leading to adenoma development [16]. While the inheritance pattern of *APC* mutations is autosomal dominant, approximately 30% of affected individuals harbor de novo mutations without a family history of FAP [17, 18].

FAP is defined by a large number of adenomas, often numbering in the hundreds to thousands. Conversely, mutations in *APC* gene can also manifest as a milder phenotype, known as attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP) (OMIM#175100), characterized by the development of less than 100 adenomas. Beyond polyp count, FAP and AFAP exhibit disparities in other clinical features. The average age of FAP diagnosis is typically around the mid-30s,


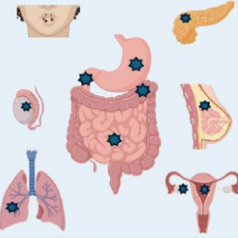

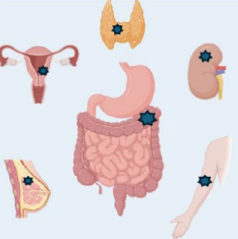
APC (FAP)/ MUTYH (MAP)		STK11 (PJS)	
	<p>Polyp type: adenomatous</p> <p>Inheritance: <i>APC</i>: autosomal dominant <i>MUTYH</i>: autosomal recessive</p> <p>Prevalence: <i>APC</i>: 1:10,000 <i>MUTYH</i>: 1:20,000</p>		<p>Polyp type: Peutz-Jeghers-type hamartomatous</p> <p>Inheritance: autosomal dominant</p> <p>Prevalence: 1–9:1,000,000</p>
BMPR1A/SMAD4 (JPS)		PTEN (PHTS)	
	<p>Polyp type: juvenile hamartomatous</p> <p>Inheritance: autosomal dominant</p> <p>Prevalence: 1: 100,000</p>		<p>Polyp type: hamartomatous</p> <p>Inheritance: autosomal dominant</p> <p>Prevalence: 1: 200,000</p>

Fig. 1 Characteristics of the main polyposis syndromes. Star symbol: high-risk location for developing neoplasia. *FAP* familial adenomatous polyposis, *MAP* *MUTYH*-associated polyposis, *PJS* Peutz-Jegh-

ers syndrome, *JPS* juvenile polyposis syndrome, *PHTS* PTEN-hamartoma tumor syndromes

Table 1 Characteristics of hereditary polyposis syndromes

SPH	Gene	Polyp histology	Pathway	Inheritance	Prevalence	Related cancer	Surveillance		Other manifestations
							Beginning age (years)	Interval (years)	
Familial adenomatous polyposis (FAP)	<i>APC</i>	Adenomatous	Wnt/ β -catenin pathway	Autosomal dominant	1:10,000	Colorectal Duodenal Gastric Thyroid Desmoid Hepatoblastoma	12–15 20–30 20–30 Late teens – –	1 1–4 ^c 1–4 1 – –	–
Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP)									
MTUHYH-associated polyposis (MAP)	<i>MUTYH</i>	Adenomatous	Base excision repair pathway	Autosomal recessive	1:20,000	Colorectal Duodenal Breast Bladder Thyroid	25–30 30 – – –	1–3 ^d 1–5 ^c – – –	–
Polymerase proof-reading-associated polyposis (PPAP)	<i>POLD1</i> <i>POLE</i>	Adenomatous	DNA proof-reading pathway	Autosomal dominant	NA ^a	Colorectal Duodenal (POLE) Endometrial (POLD1) Ovarian Breast Brain Pancreatic	25–30 – – – – – –	1–3 ^d – – – – – –	–
NTHL1-associated polyposis	<i>NTHL1</i>	Adenomatous	Base excision repair pathway	Autosomal recessive	1:100,000	Colorectal Duodenal Breast Endometrial	25–30 30 – –	1–3 ^d – – –	–
AXIN2-Associated Polyposis	<i>AXIN2</i>	Adenomatous	Wnt/ β -catenin pathway	Autosomal dominant	1:1,000,000	Colorectal	25–30	1–3 ^d	Hypodontia Oligodontia
MSH3-related polyposis	<i>MSH3</i>	Adenomatous	Mismatch repair system	Autosomal dominant	NA	Colorectal Duodenal Gastric Breast Thyroid Brain	25–30 – – – – –	1–3 ^d – – – – –	–
MLH3-related polyposis	<i>MLH3</i>	Adenomatous	Mismatch repair system	Autosomal recessive	NA	Colorectal	25–30	1–3 ^d	–
MBD4-associated neoplasia syndrome	<i>MBD4</i>	Adenomatous	Base excision repair pathway	Autosomal recessive	NA	Colorectal Myeloid leukemia Uveal melanomas	20 At diagnosis At diagnosis	1–3 ^d 1 1	–
Peutz–Jeghers syndrome (PJS)	<i>STK11</i>	Hamartomatous	mTOR signaling pathway	Autosomal dominant	1–9: 1,000,000	Colorectal Gastric Small intestine Breast Uterine Pancreatic Ovarian Testicular Lung	8/18 8/18 8/18 30 18 30 8–10 8–10 – –	1–3 ^d 1–3 ^d 1–3 ^d 1 1 1 1 1 – –	Mucocutaneous freckling around the mouth

Table 1 (continued)

SPH	Gene	Polyp histology	Pathway	Inheritance	Prevalence	Related cancer	Surveillance		Other manifestations
							Beginning age (years)	Interval (years)	
Juvenile polyposis syndrome (JPS)	<i>SMAD4</i> <i>BMPRIA</i>	Hamartomatous	TGF- β signaling pathway	Autosomal dominant	1:100,000	Colorectal	12–15	1–3 ^d	Hereditary hemorrhagic telangiectasia
						Duodenal	12–15	1–3 ^d	
						Gastric	12–15	1–3 ^d	
PTEN-hamartoma tumor syndromes (PHTS)	<i>PTEN</i>	Hamartomatous	PI3K signaling pathway	Autosomal dominant	1:200,000	Colorectal	35	5	Mucocutaneous lesions Macrocephaly
						Breast	25–30 ^e	1	
						Thyroid	Early in life	1	
						Endometrial	35	1–2	
						Renal	40	1–2	
						Melanoma	–	1	
Serrated polyposis syndrome (SPS)	<i>RNF43</i> ^b	Serrated	Wnt/ β -catenin pathway	Autosomal dominant	NA	Colorectal	At symptoms	1–3 ^d	–
Hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS)	<i>GREM1</i> ^b	Mixed	BMP signaling pathway	Autosomal dominant	NA	Colorectal	25–30	1–3 ^d	–

^a PPAP is estimated to account for 0.1%–0.7% of all polyposis and CRC cases

^b Responsible for only a small proportion of cases of this syndrome

^c Depending on gastric polyp size and dysplasia, as well as on Spigelman classification of duodenal polyps

^d Intervals depending on polyp burden

^e Clinical examinations should begin at 25 years of age. Mammograms and breast MRIs may start at 30 years of age

whereas AFAP diagnosis tends to occur one to two decades later [5, 19]. Both FAP and AFAP carry a heightened risk of colorectal cancer (CRC), but FAP generally demonstrates higher penetrance. Without intervention, individuals with FAP face a 100% risk of developing CRC before the age of 50, while those with AFAP face approximately a 70% risk by age 80 [14, 20].

Evidence suggests some correlations between genotype and phenotype. Certain studies point to *APC* mutations in AFAP being concentrated in the proximal (5') and distal (3') ends, as well as throughout exon 9 [5, 17]. Conversely, FAP exhibits a mutation hotspot termed the mutation cluster region, primarily within exon 15 [21]. However, research also indicates the presence of exon 15 mutations in AFAP cases [22]. Despite this, variable phenotypes have been observed even with identical variants [23, 24], emphasizing the necessity of tailoring surveillance and treatment strategies according to both phenotype and genotype.

Regarding extracolonic manifestations, individuals with either FAP or AFAP have an increased likelihood of developing upper intestinal polyps compared to the general population, with a higher prevalence in FAP than in AFAP [25]. These duodenal polyps, which can extend from the duodenum to the stomach, pose a significant risk of duodenal carcinoma, a leading cause of mortality following CRC

[25, 26]. Additionally, gastric polyps, mainly fundic gland polyps, may be present, though with a lower risk of malignant transformation [27]. This particular extracolonic manifestation of FAP should not be confused with the recently described gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) [28]. GAPPS, also resulting from *APC* gene mutations in the promoter 1B region [29], is characterized by numerous gastric polyps without colonic adenomas and carries an increased risk of gastric cancer [7, 30]. Other extraintestinal manifestations can also be found but have low incidence, such as papillary thyroid cancer (<2%), medulloblastoma (<1%), pancreatic cancer (<1%), and hepatoblastoma (<2%) [14, 17, 19, 20].

Other manifestations such as desmoid tumors, osteomas, skin cysts, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE), and brain tumors have also been linked to FAP [31, 32].

For individuals with FAP, CRC is unavoidable without a colectomy. Colonoscopy surveillance should start between the ages of 12 and 15 years of age every year until colectomy is performed. For assessing the risk of duodenal and gastric cancer, upper endoscopy is recommended starting in the mid-20s. Follow-up endoscopies should be performed every 1–4 years, based on the Spigelman classification for duodenal polyposis, as well as the size and dysplasia grade

of gastric polyps. Annual thyroid ultrasound should begin in late teenage years. Currently, there are no recommendations for screening for other associated tumors such as desmoid tumors or hepatoblastomas in FAP patients [5, 18, 31].

Special attention must be given to the *APC* mutation c.3920 T > A p.(Ile1307Lys) (NM_000038). It has been identified as an Ashkenazi Jewish founder mutation, present in approximately 10% of this population [33]. Although it is considered a risk factor for CRC with an odds ratios (OR) over 2 [34] and carriers of this variant should adhere to surveillance recommendations, importantly this mutation is not considered to be a cause of FAP [14].

***MUTYH*-associated polyposis**

In 2002, a study exposed a family case whose members presented with adenomatous polyposis phenotype despite the absence of pathogenic germline mutations in *APC* [35]. Instead, they identified alterations in the *MUTYH* gene, defining the syndrome as *MUTYH*-associated polyposis (MAP) (OMIM#608456). This gene encodes a glycosylase responsible for removing aberrant bases resulting from the action of reactive oxygen species (ROS) on guanine, forming 8-oxoguanine. This altered base can induce changes in base pairing, leading to transversions from original G:C pairs to T:A. To avoid this alteration, *MUTYH* comes into play, along with other genes, to encode proteins that are responsible for detecting, cleaving and removing 8-oxoguanine [36]. Mutations in *MUTYH* result in a truncating protein with reduced repair activity, increasing the number of C > A changes. MAP inheritance follows an autosomal recessive pattern (Table 1), with mutations occurring either in homozygosity or compound heterozygosity, with a prevalence estimated at 1 in 20,000 [37]. The most frequently described pathogenic variants are c.536A > G p.(Tyr179Cys) (NM_001128425) and c.1187G > A p.(Gly396Asp) (commonly known as Y165C and G382D, respectively, and recently renamed as Y179C and G396D), both considered as founder mutations in European populations [38]. The majority of biallelic MAP cases carry at least one of these two mutations [14, 17], although Y165C homozygotes appear to exhibit an earlier and more severe phenotype compared to G382D homozygotes or Y165C/G382D compound heterozygotes [39]. This discrepancy may be attributed to Y165C completely compromising protein function, while G382D mutations have milder consequences due to partial activity retention [40]. Other regions are being studied revealing new variants in different ethnicities such as Indian (c.1438G > T p.(Glu480Ter)) [41], Pakistani (c.312C > A p.(Tyr104Ter)) [42] and Asian (c.1118C > T p.(Ala373Val), c.74G > A p.(Gly25Asp) and c.53C > T p.(Pro18Leu)) [17, 43]. In contrast to rare

biallelic *MUTYH* mutations, heterozygosity is relatively more common, with an estimated prevalence of 1–2% of heterozygous carriers in the average population [17, 19].

Phenotypically, MAP resembles more closely AFAP than FAP, with an average polyp count typically below 100 adenomas, although cases with higher polyp numbers have been reported [44, 45]. Moreover, the age of polyposis diagnosis tends to occur in the mid-40s, similar to AFAP, which is a few decades later than in FAP [17, 43, 45]. Nonetheless, the age of onset for both MAP and AFAP is still younger and involves a higher burden of adenomas compared to sporadic polyposis [46]. MAP patients have been undeniably shown to have an elevated risk of CRC, but lower than FAP, with an estimated risk ranging from 40 to 60% before the age of 60 years, and approximately 70% to nearly 90% over their lifetime if left untreated [17, 20, 37].

However, controversy surrounds *MUTYH* carriers. Some studies suggest that monoallelic *MUTYH* variants do not confer a higher risk of CRC compared to the average population [47, 48]. Others imply that heterozygotes have a slightly higher risk of CRC compared to the average population, albeit to a lesser extent than biallelic carriers [19, 20, 49]. Interestingly, this contradictory evidence regarding CRC risk for monoallelic *MUTYH* mutations could be explained by loss of heterozygosity (LOH). Heterozygotes alone may not show an increased risk of CRC, as they still possess one functional copy of *MUTYH* capable of carrying out its repair activity and mitigating the accumulation of oxidative damage. However, if this mutated allele coincides with LOH of the other allele, protein activity is lost, leading to the emergence of genetic alterations that elevate CRC risk above that of the average non-mutated population [50, 51]. It should be noted that *MUTYH* could also be implicated in CRC without polyposis, resembling a Lynch-like syndrome [52].

In addition to CRC, MAP can also manifest extracolonic symptoms. Duodenal polyps can be found in 30% of MAP cases and entail an increased risk of developing duodenal cancer, although not as pronounced as in FAP [17, 20]. Other cancers and manifestations associated with both biallelic and monoallelic mutations include breast [53], bladder [54], thyroid, osteomas, desmoid tumors and CHRPE [43, 55]. Studies by Paller et al. [50] and Barreiro et al. [51] conclude that monoallelic *MUTYH* variants coinciding with LOH are at a higher risk of adrenocortical cancer. However, these findings contrast with many others that fail to establish a definitive link between these diseases and mutations in *MUTYH* [5, 50, 56]. Limitations of these extraintestinal manifestations studies lie in the small number of MAP patients examined due to the low prevalence of alterations in this gene. Therefore, it remains unclear whether the incidence of these extracolonic manifestations surpasses the average population risk. Consequently, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines recommend adding upper endoscopies

to MAP patients and conducting annual general examinations [31].

Management includes colonoscopy every 1–2 years starting at 25–30 years of age. Upper endoscopy should begin at the age of 30, with surveillance every 3–5 years, or more frequently if adenomas are detected, guided by the Spigelman classification [5, 18, 31].

POLE/POLD1

Palles et al. identified a novel association between multiple adenomas and pathogenic variants in polymerase epsilon (*POLE*) and polymerase delta (*POLD1*) [57]. Polymerase proofreading-associated polyposis (PPAP) is a type of polyposis in which truncation of this polymerase activity of *POLE* (OMIM#615083) and *POLD1* (OMIM#612591) is involved. These mutations occur within the exonuclease domain affecting its proofreading function, which is essential for recognizing and correcting misincorporated bases during DNA replication (Table 1) [58].

PPAP exhibits dominant inheritance and shares clinical features with MAP and AFAP. The median age of polyposis diagnosis ranges from the mid-30s to mid-40s, with a polyp burden typically fewer than 100 adenomas. Some cases may manifest with few or no polyps, resembling Lynch syndrome [7, 57, 59]. Pathogenic mutations in *POLE* confer a high penetrance, with an estimated lifetime colorectal cancer (CRC) risk of 90%, while *POLD1* mutations carry a 50% risk [5, 7, 20]. However, PAPP has a much lower prevalence than MAP and AFAP, occurring in only 0.1–0.7% of polyposis and CRC cases [60, 61].

Beyond colonic polyposis and CRC, PPAP can involve other manifestations, including duodenal tumors, and endometrial cancer [57, 62]. Duodenal ones are more common in *POLE* heterozygotes, whereas endometrial tumors are more associated with *POLD1* heterozygotes [59]. Additionally, PPAP patients have been reported to have a higher risk of a wide range of numerous tumors such as ovarian, breast, brain, and pancreatic cancers compared to the general population [7, 8, 20, 59]. As more studies are conducted, it appears that this syndrome represents a range of various manifestations at the same level, rather than a primarily colonic syndrome with potential extra-colonic manifestations. Due to the broad spectrum of additional neoplasms, some authors have proposed changing the designation to ‘*POLE/POLD1*-associated tumor syndrome’ to better reflect the heterogeneous phenotype [63, 64]. Recommendations for colon surveillance in these patients are similar to those for MAP. However, for extracolonic cancers, current evidence does not support specific risk management strategies [18, 31].

Pathogenic variants in the *POLE* gene can result in somatic hypermutated tumors, similar to mismatch repair deficiency syndrome. The truncating activity of polymerase induces a high tumor mutation burden, increasing neoantigen load and lymphocyte infiltration. This characteristic may aid in selecting patients likely to respond favorably to immunotherapy [8, 20].

NTHL1

NTHL1 is a gene involved in the base excision repair (BER) pathway (Table 1). Weren et al. [65] identified three separate families with homozygous variants in *NTHL1*, which were associated with colonic adenomatous polyposis. Subsequently, other authors have described biallelic mutations (both homozygous and compound heterozygous) in the *NTHL1* gene linked to adenomatous polyposis and an elevated risk of developing CRC [7, 8, 66]. Heterozygotes for *NTHL1* mutations have not been shown to confer a higher risk of CRC compared to the wild-type population, though further investigation is required [20, 62, 67].

Phenotypically, *NTHL1*-associated polyposis (OMIM#616415) shares similarities with MAP: polyp burden generally does not exceed 100 adenomas, and the age of diagnosis ranges from 40 to 60 years. However, its prevalence is much rarer, occurring in approximately in one-fifth of that of MAP cases [67]. Duodenal polyps have been reported, with a subsequent higher risk for duodenal cancer. However, while extraintestinal cancers in MAP are more common in the bladder and ovary, *NTHL1*-associated polyposis exhibits an increased incidence of breast and endometrial cancers [7, 62, 67]. Other tumors, such as basal cell carcinoma, cervical cancer, brain tumors or urothelial carcinoma, have also been observed in these patients, though the evidence of their association is not as strong [62].

For patients with biallelic *NTHL1* mutations, colonoscopy needs to be performed every 3 years, or every 1–2 years if polyps are detected, beginning at 25–30 years of age. Screening for duodenal cancer risk should start with a baseline upper endoscopy at the age of 30 years. Regarding breast and endometrial cancer risk, current evidence does not support additional screening beyond the general guidelines of the average population [18, 31].

AXIN2

AXIN2 encodes the axin-associated protein, which plays a role in the Wnt/ β -catenin pathway along with APC protein (Table 1) [15]. The coexistence of polyps and mutations in *AXIN2* defines *AXIN2*-associated polyposis syndrome (OMIM#114,500). The inheritance of this syndrome follows

an autosomal dominant pattern with polyp burden ranging from a few polyps up to 100 adenomas [20, 68]. Close monitoring is recommended, given that the CRC risk for these patients surpasses that of the average population, although the precise extent remains uncertain, as the prevalence does not exceed 1 in 1,000,000 cases [68, 69]. Another characteristic feature of this syndrome is hypodontia and oligodontia, though it is not present in all cases [20, 70]. CRC surveillance for patients with a pathogenic *AXIN2* variant involves colonoscopy every 3 years, with intervals shortened to annually or biannually if polyps are found, beginning at 25–30 years of age [31].

Mismatch repair system

Adam et al. associated members of different families carrying biallelic pathogenic variants in *MSH3* with adenomatous oligopolyposis with a middle-age onset [71]. Due to the limited evidence of this gene's involvement in polyposis cases, *MSH3*-related polyposis is considered a rare polyposis syndrome [72]. However, as *MSH3* is being included in genetic panels, more cases are being reported [73, 74]. *MSH3* encodes a protein involved in the DNA mismatch repair system (MMR) by forming a complex with MSH2 protein (Table 1) [20]. Given the few described cases of this syndrome, the estimated CRC risk for biallelic carriers is not currently conclusive. However, it is advisable to undergo regular colonoscopies, either annually or less frequently if no polyps are detected, starting at age 25 [20, 31]. Additionally, gastrointestinal tumors as well as other extraintestinal manifestations such as breast cancer, brain tumors and thyroid cancer have been associated with the *MSH3* polyposis syndrome [7, 8, 71].

Another gene involved in the MMR is *MLH3*. Olkinoura et al. [75] reported four cases of adenomatous polyposis carrying homozygous mutations in *MLH3*, and Lipkin et al. [76] found CRC somatic biallelic mutations in *MLH3* in CRC. However, other studies have failed to confirm this association, observing homozygous mutations in *MLH3* without polyposis or CRC [77, 78]. Given these contrasting results, further research is warranted. Surveillance strategies are the same as those described for carriers of pathogenic *MLH3* mutations [31].

Lynch syndrome is characterized by pathogenic variants in the genes of the MMR (*MSH2* OMIM#120435, *MLH1* OMIM#609310, *PMS2* OMIM#614337, *MSH6* OMIM#614350), but when these variants affect both copies of the gene, constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD) occurs [79]. Clinical manifestations include brain tumors, hematologic malignancies, and features resembling those commonly seen in neurofibromatosis type I (NF1), particularly classic skin lesions known as *café au lait* spots

[8, 17]. Furthermore, CMMRD is related to the development of adenomatous polyps and CRC [80]. Differentiation from other polyposis syndromes can be made by the presence of extraintestinal manifestations and early age of onset, as more than 80% of CMMRD cases debut before age 18 [7, 80].

MDB4

Like *MUTYH* and *NTHL1*, the *MBD4* gene plays a crucial role in the BER pathway (Table 1). Encoded by *MBD4*, the glycosylase functions to repair G:T mismatches that arise from the deamination of 5'-methylcytosine to thymine [81]. Some studies [82–84] have documented cases with biallelic mutations in *MBD4*, associating them with colon polyposis manifesting before the age of 40 years, with some of them progressing to CRC. Moreover, *MBD4* mutations are not solely linked to CRC; cases with alterations in this gene have also been implicated in acute myeloid leukemia [82, 83], uveal melanomas [82, 84], vestibular schwannomas [82, 83] and, in one instance, thyroid carcinoma [83]. As of now, no upper gastric polyps have been reported. In light of these findings, Palles et al. (2021) [84] proposed the term “*MBD4*-associated neoplasia syndrome” (MANS) (OMIM#619975) to describe this multifaceted phenotype associated with *MBD4* mutations. Carriers of monoallelic mutations do not appear to be susceptible to this syndrome [85]. However, research on this gene remains limited, and definitive risk assessment has yet to be established.

Screening guidelines for CRC suggest colonoscopy starting at age 20 years, with follow-up intervals based on the number of polyps detected. A complete blood count and ophthalmologic examinations are also recommended at the time of diagnosis [31].

Hamartomatous polyposis syndromes

The hamartomatous polyposis syndromes (HPS) are a group of rare and highly heterogeneous pathologies [86] and are characterized by the presence of gastrointestinal hamartomatous polyps and extraintestinal neoplasms. Hamartomatous polyposis syndromes are rare diseases characterized by autosomal dominant patterns of inheritance. They include Peutz–Jeghers syndrome, juvenile polyposis syndrome, and PTEN-hamartoma tumor syndrome (Table 1).

Peutz–Jeghers syndrome (PJS)

PJS (OMIM#175200) (Fig. 1) is characterized by the presence of characteristic mucocutaneous freckling around the mouth and Peutz–Jeghers-type hamartomatous polyps, located in the stomach, small intestine, and colon [86, 87]. Its prevalence ranges from 1 to 9 in 1,000,000 [88].

The syndrome is caused by pathogenic variants in the *STK11* (serine/threonine kinase) gene, which encodes the LKB1 (liver kinase B1) protein, located on chromosome 19p13.3 [20, 86, 87, 89]. *STK11* functions like a tumor-suppressor gene, regulates cell growth via adenosine monophosphate-activated protein kinase, and negatively regulates mTOR signaling [86].

Patients have a risk of developing cancer, ranging from 55 to 85% throughout their lives. They also have a high risk of developing various types of tumors: breast cancer (32–54%), colorectal cancer (39%), pancreatic cancer (11–36%), gastric cancer (24–29%), uterine cancer (9% including cervix and cervix only 10–23%), ovarian cancer (10–21%), small intestine cancer (13%), testicular cancer (9%), and lung cancer (7–17%) [86].

Colonoscopy, upper endoscopy, and video capsule endoscopy are recommended every 2–3 years starting at 18 years of age. For children, testing should begin at 8 years of age or earlier, with increased frequency if gastrointestinal obstruction or blood loss is present. For breast cancer screening, annual mammograms and breast MRIs should begin at age 30 years. Gynecologic cancer surveillance includes annual pelvic examinations and Pap smears starting at 18 years of age, with consideration of annual pelvic ultrasound. Pancreatic cancer screening with endoscopic ultrasound and/or MRI should begin annually by age 30 or 10 years earlier than the earliest family diagnosis. It is recommended for children aged 8–10 years to undergo an annual physical examination to monitor for signs of precocious puberty, and a yearly testicular examination. Education on lung cancer symptoms and smoking cessation is advised [5, 31].

Juvenile polyposis syndrome (JPS)

JPS (OMIM#174900) (Fig. 1) has a prevalence of 1 in 100,000 [90] cases and is characterized by the presence of juvenile hamartomatous polyps, also referred to as inflammatory or retention polyps. These polyps are found in the colorectum (98% of affected patients), stomach (14%), jejunum and ileum (7%), and duodenum (7%) [86, 89].

JPS is associated with pathogenic variants in the *BMPRIA* or *SMAD4* gene. Rarely (1 in 1,000,000) individuals develop features of JPS and PHTS, known as juvenile polyposis of infancy, due to a large deletion encompassing both the *BMPRIA* and *PTEN* genes. Approximately, 75% of cases are inherited from a parent and 25% represent de novo pathogenic variants [86, 91].

There is a variant of JPS associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) syndrome, which occurs in approximately 15–81% of patients with germline pathogenic mutations in *SMAD4* [86, 89]. These patients should be vigilant about HHT-related vascular lesions, as HHT is

characterized by the presence of multiple arteriovenous malformations [92, 93]. Thus, periodic transthoracic echocardiography is advisable in these cases [94].

Patients with JPS have an 86.2% lifetime risk of developing cancer [89]. They have a high risk of developing gastric cancer (5–21%), which is higher in *SMAD4* carriers, with an estimated risk of 30% at a median age of 58 years. They also have a risk of colorectal cancer (39%) and duodenal cancer [86, 89].

Colonoscopy and upper endoscopy are recommended starting at 12–15 years of age and with a follow-up every 2–3 years. If polyps are detected, intervals should be shortened based on size, number, and pathology. In *BMPRIA* mutation carriers with a milder gastric phenotype, intervals can be lengthened in the absence of polyps. Gastrectomy and/or colectomy should be considered if anemia cannot be managed endoscopically [5, 31].

PTEN-hamartoma tumor syndromes (PHTS)

PHTS (OMIM#175050) (Fig. 1) includes several syndromes with variable phenotypes, the most common being Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome, diagnosed in pediatric age, and Cowden syndrome, which manifests in adulthood [86, 95, 96]. The prevalence of PHTS is estimated to be 1 in 200,000 [97].

These syndromes are associated with a germline pathogenic variant in the phosphatase and tensin homolog (*PTEN*) gene. This pathogenic variant is estimated to be present in 11–80% of affected patients [89]. *PTEN* gene, located on chromosome 10q23.31, encodes a phosphatidylinositol-3,4,5 trisphosphate 3-phosphatase that antagonizes the PI3K signaling pathway and negatively regulates the MAPK pathway [20, 86].

It is characterized by the presence of hamartomas in the gastrointestinal tract and skin, other mucocutaneous lesions, macrocephaly, and risk of both benign and malignant lesions of the breast, thyroid, and endometrium [86, 95, 96].

The lifetime risk of developing cancer is 85–89%. Patients have a high risk of breast cancer (25–85%), thyroid cancer (3–38%), endometrial cancer (5–28%), renal cancer (15–34%), colorectal cancer (9–18%), and melanoma (6%) [86, 89].

Management recommendations include clinical breast examination starting at 25 years of age, or 5–10 years earlier than the earliest family diagnosis. Annual mammograms and breast MRIs are advised beginning at 30 years of age. For endometrial cancer, due to its high sensitivity and specificity, endometrial biopsy every 1–2 years may be considered, starting at 35 years of age. Annual thyroid ultrasounds should begin early in life. Colonoscopy is recommended starting at age 35, with follow-up every 5 years or more

frequently based on findings. If a relative was diagnosed of CRC before age 40 years, then colonoscopy screening should begin 5–10 years before the age of the earliest diagnosis. Renal ultrasound is advised every 1–2 years starting at age 40 years. Annual dermatologic examinations are recommended for melanoma screening [5, 31].

Serrated polyposis syndrome (SPS)

SPS is characterized by the presence of multiple and/or large serrated polyps in the colorectum and increased risk of colorectal cancer [98]. Serrated polyps are considered the precursor lesions of up to 15–30% of all colorectal carcinomas through the serrated pathway, molecularly characterized by the presence of somatic pathogenic variants in *BRAF*, hypermethylation of the promoter regions of tumor-suppressor genes, and microsatellite instability [20]. Diagnosis of SPS is based on clinical criteria defined by the World Health Organization (WHO), based on the cumulative lifetime burden of serrated polyps [98].

A small proportion of SPS could be the phenotypic expression of an inherited genetic syndrome. Both autosomal and recessive patterns of inheritance have been described. Biallelic *MUTYH* mutations have been reported in some patients with SPS usually in the context of a concomitant attenuated form of adenomatous polyposis [98].

In 2014, for the first time by Gala et al. described the *RNF43*-associated serrated polyposis as a genetic disorder characterized by pathogenic variants in the *RNF43* gene (chromosome 17q22), encoding a RING-type E3 ubiquitin ligase that negatively regulates Wnt signaling (Table 1) [20, 99]. Gala et al. identified in two independent families a germline deleterious variant, c.337C>T p.(Arg113Ter) (NM_017763) [99]. To date, from seven families, a total of 13 carriers of *RNF43* (likely) pathogenic variants have been reported, 12 of whom were affected with serrated polyposis and/or colorectal cancer (mean age at diagnosis: 44; range: 18–65). All colonic lesions analyzed showed *RNF43* somatic loss or mutation (23/23), and 50% (9/18) had the CpG island methylator phenotype (CIMP), a common feature of the serrated pathway [20, 98]. Nowadays genetic testing is not generally recommended, but some guidelines suggest that it should be individualized based on family history of colorectal cancer and/or polyposis and phenotype, such as multiple adenomas, that could overlap with other syndromes.

Management of patients carrying a pathologic variant in *RNF43* gene follows the same approach as for those with SPS. Colonoscopy should be performed in the presence of symptoms to remove all polyps ≥ 5 mm. After complete polypectomy, follow-up colonoscopies should be scheduled every 1–3 years, depending on the number and size of the

polyps. If the polyp burden becomes unmanageable, then surgical referral should be considered [5, 31].

Hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS)

HMPS (OMIM#601228) is characterized by the presence of multiple synchronous or metachronous polyps of more than one histologic type (adenomas, hyperplastic/serrated, and hamartomas) and/or individual polyps with overlapping histologic features [100]. This syndrome has a risk of developing colorectal cancer (Table 1).

In most cases genetic cause is unknown, but in a small proportion of HMPS cases, germline variants in and upstream of *GREM1* have been identified. Jaeger et al. found mutation consisting of a duplication of 40 kb upstream of *GREM1* at chromosome 15:30,752,231–30,792,051 (hg19) [8, 20, 101]. Additionally, Rohlin et al. reported a duplication of 16 kb in the regulatory region [8, 20, 102].

Surveillance of patients carrying a pathogenic variant in *GREM1* consists of colonoscopy every 3 years, with intervals shortened annually or biannually if polyps are detected, beginning at age 25–30 years [31].

Conclusion

Hereditary polyposis syndromes, along with Lynch syndrome, are the primary genetic causes of colorectal cancer (CRC). The phenotypic characteristics of these syndromes include a wide range of features such as polyp type, number of polyps, age of onset, and extracolonic manifestations. Management strategies for patients can vary depending on the specific syndrome.

Detection of the genetic variant responsible is of utmost importance for both the patient and their relatives. Identifying mutations allows for appropriate surveillance and treatment of polyposis and the monitoring of other manifestations associated with some of these syndromes.

Classical genetic testing targets the main polyposis genes, such as *APC*, *MUTYH*, *PTEN*, and *STK11*. Advances in the study of polyposis syndromes have led to the discovery of additional genes involved in these conditions. However, the prevalence of these new genes is low, resulting in a generally low yield from genetic testing. For patients suspected of having low-prevalence polyposis syndromes, it is helpful to look for characteristic extracolonic features to select patients for genetic referral.

Hereditary polyposis syndromes include well-defined syndromes as well as newly discovered ones. Advances in technology and knowledge continue to drive research in this

field, necessitating ongoing efforts to improve our understanding of these conditions.

Funding Rio Hortega Fellowship grant no. CM22/00213 from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (Cofunded by European Union).

Data availability Not applicable.

Declarations

Ethics approval and Informed consent Not applicable.

Conflict of interest The authors have declared no conflict of interest.

References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global cancer observatory: cancer today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. <https://gco.iarc.who.int/today>. Accessed 26 May 2024
2. Basso G, Bianchi P, Malesci A, Laghi L. Hereditary or sporadic polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:409–17.
3. Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, Singh A. Hereditary polyposis syndromes. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17:650–65.
4. Chen L, Ye L, Hu B. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics and precision medicine. *Biomedicines*. 2022;10:3207.
5. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223–62.
6. Pyrtel K. Genetic testing for polyposis syndromes. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016;29:345–52.
7. Jelsig AM, Byrjalsen A, Busk Madsen M, Kuhlmann TP, van Overeem HT, Wadt KAW, et al. Novel genetic causes of gastrointestinal polyposis syndromes. *Appl Clin Genet*. 2021;14:455–66.
8. Valle L, de Voer RM, Goldberg Y, Sijrsen W, Försti A, Ruiz-Ponte C, et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. *Mol Aspects Med*. 2019;69:10–26.
9. Tung N, Ricker C, Messersmith H, Balmaña J, Domchek S, Stoffel EM, et al. Selection of germline genetic testing panels in patients with cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2024;42:2599–615.
10. Richards R, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405–24.
11. ENIGMA Consortium. ENIGMA classification criteria [Online]. 2023. <https://enigmaconsortium.org/enigma-classification-criteria/>. Accessed 23 November 2024.
12. Garrett A, Alle S, Loong L, Durkie M, Drummond J, Burghel GJ, et al. CanVIG-UK consensus specification for cancer susceptibility genes (CSGs) of ACGS best practice guidelines for variant classification (v2.2019)
13. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2019;51:877–95.
14. Hampel H, Kalady MF, Pearlman R, Stanich PP. Hereditary colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36:429–47.
15. Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway: a comprehensive review. *Cell Biol Int*. 2022;46:863–77.
16. Benhabane H, Ahmed Y. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor and Wnt signaling in the regulation of apoptosis. *Adv Exp Med Biol*. 2009;656:75–84.
17. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of colorectal cancer (PDQ®): health professional version. 2024 Feb 2. In: PDQ cancer information summaries [Internet]. National Cancer Institute (US), Bethesda (MD). 2002.
18. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes-Balmaña AJ, ESMO Guidelines Committee, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1558–71.
19. Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol*. 2019;247:574–88.
20. Rebuzzi F, Ulivi P, Tedaldi G. Genetic predisposition to colorectal cancer: how many and which genes to test? *Int J Mol Sci*. 2023;24:2137.
21. Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum Mutat*. 1993;2:425–34.
22. Su LK, Kohlmann W, Ward PA, Lynch PM. Different familial adenomatous polyposis phenotypes resulting from deletions of the entire APC exon 15. *Hum Genet*. 2002;111:88–95.
23. Dodaro C, Grifasi C, Florio J, Santangelo ML, Duraturo F, De Rosa M, et al. The role of mutation analysis of the APC gene in the management of FAP patients. A controversial issue. *Ann Ital Chir*. 2016;87:321–5.
24. Yen T, Stanich PP, Axell L, Patel SG. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 [updated 2022 May 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Online]. University of Washington, Seattle; 1993–2024
25. Soons E, Bisseling TM, van Kouwen MCA, Möslein G, Siersema PD. Endoscopic management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis—a case-based review. *United Eur Gastroenterol J*. 2021;9:461–8.
26. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, et al. Familial adenomatous polyposis syndrome: an update and review of extraintestinal manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143:1382–98.
27. Campos FG, Sulbaran M, Safatle-Ribeiro AV, Martinez CA. Duodenal adenoma surveillance in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7:950–9.
28. Beer A, Streubel B, Asari R, Dejaco C, Oberhuber G. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)—a rare recently described gastric polyposis syndrome—report of a case. *Z Gastroenterol*. 2017;55:1131–4.
29. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet*. 2016;98:830–42.
30. Garutti M, Foffano L, Mazzeo R, Michelotti A, Da Ros L, Viel A, et al. Hereditary cancer syndromes: a comprehensive review with a visual tool. *Genes (Basel)*. 2023;14:1025.
31. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, endometrial and gastric (Version 3.2024)
32. Duarte M, Milikowski C. Gastrointestinal polyposis with associated cutaneous manifestations. *Pathology*. 2022;54:157–66.

33. Boursi B, Sella T, Liberman E, Shapira S, David M, Kazanov D, et al. The APC p. I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *Eur J Cancer*. 2013;49:3680–5.
34. Leshno A, Shapira S, Liberman E, Kraus S, Srur M, Harlap-Gat A, et al. The APC I1307K allele conveys a significant increased risk for cancer. *Int J Cancer*. 2016;138:1361–7.
35. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T: a mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002;30:227–32.
36. Tahara YK, Kietrys AM, Hebenbrock M, Lee Y, Wilson DL, Kool ET. Dual inhibitors of 8-oxoguanine surveillance by OGG1 and NUDT1. *ACS Chem Biol*. 2019;14:2606–15.
37. Nielsen M, Infante E, Brand R. MUTYH Polyposis. 2012 Oct 4 [updated 2021 May 27]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993–2024
38. Aretz S, Tricarico R, Papi L, Spier I, Pin E, Horpaon S, et al. MUTYH-associated polyposis (MAP): evidence for the origin of the common European mutations p.Tyr179Cys and p.Gly396Asp by founder events. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:923–9.
39. Theodoratou E, Campbell H, Tenesa A, Houlston R, Webb E, Lubbe S, et al. A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *Br J Cancer*. 2010;103:1875–84.
40. Ali M, Kim H, Cleary S, Cupples C, Gallinger S, Bristow R. Characterization of mutant MUTYH proteins associated with familial colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2008;135:499–507.
41. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet*. 2003;362:39–41.
42. Dolwani S, Williams GT, West KP, Newman J, Stock D, Griffiths AP, et al. Analysis of inherited MYH(MutYH) mutations in British Asian patients with colorectal cancer. *Gut*. 2007;56:593.
43. Kashfi SM, Golmohammadi M, Behboudi F, Nazemalhosseini-Mojarad E, Zali MR. MUTYH the base excision repair gene family member associated with colorectal cancer polyposis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(Suppl 1):S1–10.
44. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, Weiss MM, Wagner A, van der Klift H, et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet*. 2005;42: e54.
45. Nielsen M, Morreau H, Vasen HF, Hes FJ. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79:1–16.
46. García-Simón N, Valentín F, Royuela A, Hidalgo-Calero B, Blázquez-Martín R, de Miguel-Reyes M, et al. Optimizing genetic testing strategy for suspected attenuated adenomatous polyposis: effective solutions in public health systems. *Clin Transl Oncol*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03811-y>.
47. Thompson AB, Sutcliffe EG, Arvai K, Roberts ME, Susswein LR, Marshall ML, et al. Monoallelic MUTYH pathogenic variants ascertained via multi-gene hereditary cancer panels are not associated with colorectal, endometrial, or breast cancer. *Fam Cancer*. 2022;21:415–22.
48. Colas C, Bonadona V, Baert-Desurmont S, Bonnet D, Coulet F, Dhooge M, et al. MUTYH-associated polyposis: review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer institute (INCa). *Eur J Med Genet*. 2020;63: 104078.
49. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, Kim H, Buchanan DD, Young JP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology*. 2014;146:1208–11.
50. Paller CJ, Tukachinsky H, Maertens A, Decker B, Sampson JR, Cheadle JP, et al. Pan-cancer interrogation of MUTYH variants reveals biallelic inactivation and defective base excision repair across a spectrum of solid tumors. *JCO Precis Oncol*. 2024;8: e2300251.
51. Barreiro RAS, Sabbaga J, Rossi BM, Achatz MIW, Bettoni F, Camargo AA, et al. Monoallelic deleterious MUTYH germline variants as a driver for tumorigenesis. *J Pathol*. 2022;256:214–22.
52. Giráldez MD, Balaguer F, Bujanda L, Cuatrecasas M, Muñoz J, Alonso-Espinaco V, et al. MSH6 and MUTYH deficiency is a frequent event in early-onset colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:5402–13.
53. Out AA, Wasielewski M, Huijts PE, van Minderhout IJ, Houwing-Duistermaat JJ, Tops CM, et al. MUTYH gene variants and breast cancer in a Dutch case–control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134:219–27.
54. Win AK, Reece JC, Dowty JG, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in MUTYH. *Int J Cancer*. 2016;139:1557–63.
55. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, et al. Prevalence of the Y165C, G382D and I395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer*. 2004;109:680–4.
56. Beiner ME, Zhang WW, Zhang S, Gallinger S, Sun P, Narod SA. Mutations of the MYH gene do not substantially contribute to the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:575–8.
57. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, Domingo E, Jones AM, Broderick P, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet*. 2013;45:136–44.
58. Miyabe I, Kunkel TA, Carr AM. The major roles of DNA polymerases epsilon and delta at the eukaryotic replication fork are evolutionarily conserved. *PLoS Genet*. 2011;7: e1002407.
59. Palles C, Martin L, Domingo E, Chegwidzen L, McGuire J, Cuthill V, et al. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and recommendations for patient management. *Fam Cancer*. 2022;21:197–209.
60. Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, Magraner-Pardo L, Vidal A, Pineda M, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. *Genet Med*. 2020;22:2089–100.
61. Ma X, Dong L, Liu X, Ou K, Yang L. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41:216.
62. Magrin L, Fanale D, Brando C, Fiorino A, Corsini LR, Sciacchitano R, et al. POLE, POLD1, and NTHL1: the last but not the least hereditary cancer-predisposing genes. *Oncogene*. 2021;40:5893–901.
63. Schubert SA, Morreau H, de Miranda NFCC, van Wezel T. The missing heritability of familial colorectal cancer. *Mutagenesis*. 2020;35:221–31.
64. Andrianova MA, Seplyarskiy VB, Terradas M, Sánchez-Heras AB, Mur P, Soto JL, et al. Discovery of recessive effect of human polymerase δ proofreading deficiency through mutational analysis of POLD1-mutated normal and cancer cells. *Eur J Hum Genet*. 2024;32:837–45.
65. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, de Voer RM, Verwiel ET, Spruijt L, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet*. 2015;47:668–71.
66. Fostira F, Kontopodis E, Apostolou P, Fragkaki M, Androulakis N, Yannoukakos D, et al. Extending the clinical phenotype associated with biallelic NTHL1 germline mutations. *Clin Genet*. 2018;94:588–9.
67. Kuiper RP, Nielsen M, De Voer RM, Hoogerbrugge N. NTHL1 tumor syndrome. 2020 Apr 2. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa

- GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993–2024
68. Chan JM, Clendenning M, Joseland S, Georgeson P, Mahmood K, Walker R, et al. Rare germline variants in the AXIN2 gene in families with colonic polyposis and colorectal cancer. *Fam Cancer*. 2022;21:399–413.
 69. Orphanet Rare Diseases. AXIN2-related attenuated familial adenomatous polyposis. [Online]. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/401911>. Accessed 14 June 2024
 70. Beard C, Purvis R, Winship IM, Macrae FA, Buchanan DD. Phenotypic confirmation of oligodontia, colorectal polyposis and cancer in a family carrying an exon 7 nonsense variant in the AXIN2 gene. *Fam Cancer*. 2019;18:311–5.
 71. Adam R, Spier I, Zhao B, Kloth M, Marquez J, Hinrichsen I, 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.
 72. Terradas M, Munoz-Torres PM, Belhadj S, Aiza G, Navarro M, Brunet J, et al. Contribution to colonic polyposis of recently proposed predisposing genes and assessment of the prevalence of NTHL1- and MSH3-associated polyposes. *Hum Mutat*. 2019;40:1910–23.
 73. Aelvoet AS, Hoekman DR, Redeker BJW, Weegenaar J, Dekker E, van Noesel CJM, et al. A large family with MSH3-related polyposis. *Fam Cancer*. 2023;22:49–54.
 74. Villy MC, Masliah-Planchon J, Schnitzler A, Delhomelle H, Buecher B, Filser M, et al. MSH3: a confirmed predisposing gene for adenomatous polyposis. *J Med Genet*. 2023;60:1198–205.
 75. Olkinuora A, Nieminen TT, Mårtensson E, Rohlin A, Ristimäki A, Koskenvuo L, et al. Biallelic germline nonsense variant of MLH3 underlies polyposis predisposition. *Genet Med*. 2019;21:1868–73.
 76. Lipkin SM, Wang V, Stoler DL, Anderson GR, Kirsch I, Hadley D, et al. Germline and somatic mutation analyses in the DNA mismatch repair gene MLH3: evidence for somatic mutation in colorectal cancers. *Hum Mutat*. 2001;17:389–96.
 77. Nawaz S, Ullah MI, Hamid BS, Nargis J, Nawaz M, Hussain S, et al. A loss-of-function variant in DNA mismatch repair gene MLH3 underlies severe oligozoospermia. *J Hum Genet*. 2021;66:725–30.
 78. Chen S, Wang G, Zheng X, Ge S, Dai Y, Ping P, et al. Whole-exome sequencing of a large Chinese azoospermia and severe oligospermia cohort identifies novel infertility causative variants and genes. *Hum Mol Genet*. 2020;29:2451–9.
 79. Colas C, Brugières L, Wimmer K. constitutional mismatch repair deficiency. In: Valle L, Gruber S, Capellá G, editors. *Hereditary colorectal cancer*. Cham: Springer; 2018.
 80. Aronson M, Gallinger S, Cohen Z, Cohen S, Dvir R, Elhasid R, et al. Gastrointestinal findings in the largest series of patients with hereditary biallelic mismatch repair deficiency syndrome: report from the international consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:275–84.
 81. Bellacosa A. Role of MED1 (MBD4) gene in DNA repair and human cancer. *J Cell Physiol*. 2001;187:137–44.
 82. Palles C, West HD, Chew E, Galavotti S, Flensburg C, Grolleman JE, et al. Germline MBD4 deficiency causes a multi-tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2022;109:953–60.
 83. Griffin BL, Majhail NS, Lesmana H. Germline biallelic loss in MBD4 leading to early onset AML with hyper-mutator genomic signature. *Blood*. 2021;138:3385.
 84. Palles C, Chew E, Grolleman JE, Gavalotti S, Flensburg C, Jansen EAM, et al. Germline loss-of-function variants in the base-excision repair gene MBD4 cause a Mendelian recessive syndrome of adenomatous colorectal polyposis and acute myeloid leukaemia. *bioRxiv* [Preprint]. April 28, 2021 [cited 2024 July 1]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.04.27.441137140>
 85. Terradas M, Gonzalez-Abuin N, García-Mulero S, Viana-Erasti J, Aiza G, Piulats JM, et al. MBD4-associated neoplasia syndrome: screening of cases with suggestive phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2023;31:1185–9.
 86. Boland CR, Idos GE, Durno C, Giardiello FM, Anderson JC, Burke CA, et al. Diagnosis and management of cancer risk in the gastrointestinal hamartomatous polyposis syndromes: recommendations from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:846–64.
 87. Wagner A, Aretz S, Auranen A, Bruno MJ, Cavestro GM, Crosbie EJ, et al. The management of Peutz-Jeghers syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med*. 2021;10:473.
 88. Orphanet Rare Diseases. Juvenile polyposis syndrome. [Online]. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2929>. Accessed 14 June 2024
 89. Liu S, Ma Y, You W, Li J, Li JN, Qian JM. Hamartomatous polyposis syndrome associated malignancies: risk, pathogenesis and endoscopic surveillance. *J Dig Dis*. 2021;2:444–51.
 90. Orphanet Rare Diseases. Peutz-Jeghers syndrome. [Online]. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2869>. Accessed 14 June 2024
 91. Valentín F, de Tejada AH, González-Vioque E, García-Simón N, Sánchez A, Romero A. The c.386A>C p.(Asn129Thr) variant in SMAD4 is likely to be pathogenic, causing juvenile polyposis syndrome. A case report of a mosaic variant. *Mol Genet Genomic Med*. 2024;12:e2348.
 92. Matsumoto T, Umeno J, Jimbo K, Arai M, Iwama I, Kashida H, et al. Clinical guidelines for diagnosis and management of juvenile polyposis syndrome in children and adults-secondary publication. *J Anus Rectum Colon*. 2023;7:115–25.
 93. McDonald J, Stevenson DA. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. 2000 Jun 26 [Updated 2021 Nov 24]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A editors. *GeneReviews®* [Online]. University of Washington, Seattle; 1993–2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>. Accessed 14 June 2024
 94. Larsen Haidle J, MacFarland SP, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 May 13 [updated 2022 Feb 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Online]. University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301642. Accessed 14 June 2024
 95. Hendricks LAJ, Hoogerbrugge N, Schuurs-Hoeijmakers JHM, Vos JR. A review on age-related cancer risks in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Clin Genet*. 2021;99:219–25.
 96. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, Hoogerbrugge N, PHTS Guideline Development Group, European Reference Network GENTURIS. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:1387–93.
 97. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schoute F, van Essen AJ, Koch R, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet*. 1999;7:267–73.
 98. Carballal S, Balaguer F, IJspeert JEG. Serrated polyposis syndrome; epidemiology and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58–59:101791.
 99. Gala MK, Mizukami Y, Le LP, Moriichi K, Austin T, Yamamoto M, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology*. 2014;146:520–9.
 100. Whitelaw SC, Murday VA, Tomlinson IP, Thomas HJ, Cottrell S, Ginsberg A, et al. Clinical and molecular features of

- the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology*. 1997;112:327–34.
101. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, Segditsas S, Becker M, Cuadrado PR, 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.
 102. Rohlin A, Eiengård F, Lundstam U, Zagoras T, Nilsson S, Edsjö A, et al. GREM1 and POLE variants in hereditary colorectal cancer syndromes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55:95–106.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.