

Poliposis adenomatosa familiar: presentación de un caso y revisión de la literatura

Javier Sandoval J.¹, Luis Chiroque B.¹, Roberto Shimabukuru M.¹, Germán Cabrera R.¹ y Aldo Luyo R.¹

¹Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) EsSalud-Servicio de Coloproctología. Lima, Perú.

Recibido: 30 de abril de 2012
Aceptado: 08 de agosto de 2012

Correspondencia a:

Dr. Aldo Moisés Luyo Rivas.
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) EsSalud - Servicio de Coloproctología. Grau 800
Distrito La Victoria, Lima, Perú.
Tel: 00-51-997403112
E-mail: aldoluyo@gmail.com

Familial adenomatous polyposis: case report and literature review

Colorectal cancer (CRC) is a genetic and epigenetic disease. Approximately one third of the CRC has an hereditary component. Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant inherited condition that has its origins in the line of APC gene mutation, which occurs with a frequency of approximately 1:10,000 live births. We report a case of a patient of 25 years with FAP. This review provides current knowledge on the broad clinical spectrum of this disease, also referring to the optimal method of diagnosis, differential diagnosis and management.

Key words: Familial adenomatous polyposis, colorectal cancer, APC gen.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad genética y epigenética. Aproximadamente un tercio de los pacientes con CCR tiene un componente hereditario. La acumulación de anomalías que perturban la expresión genética conduce a carcinogénesis dentro de la mucosa colorrectal. Son 90 diferentes mutaciones del CCR las que afectan la regulación del crecimiento celular: genes supresores de tumores y proto-oncogenes¹.

El CCR es el cuarto tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado y el segundo como causa de muerte en los EE.UU. En el 2011 se estimaron 101.340 nuevos casos de cáncer de colon y aproximadamente 39.870 nuevos casos de cáncer de recto. Durante ese mismo año se estimó que 49.380 personas morirán por cáncer de colon y recto combinados.

El CCR es la quinta causa de muerte en el Perú². Se diagnostican dos mil casos nuevos cada año, de los cuales el 50% fallece por ser detectado en etapa avanzada³.

En Trujillo, de todas las neoplasias malignas, el CCR se ubica en el décimo lugar como causa de mortalidad, ocupando el tercer lugar en incidencia entre los cánceres del tracto gastrointestinal, luego de las neoplasias de estómago y vesícula biliar⁴.

En Chile, la mortalidad por CCR es de 6,2 por 100.000 habitantes⁵.

Aproximadamente un 20% de los casos de cáncer de colon están asociados a un componente familiar,

y los parientes de primer grado de los pacientes con un diagnóstico nuevo de adenomas colorrectales o CCR invasivo tienen un riesgo incrementado para el CCR. La susceptibilidad genética para el CCR incluye síndromes hereditarios bien definidos como el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no polipósico) y la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Por ello, es recomendable que de todos los pacientes con cáncer de colon se obtenga su historia familiar completa y sean considerados como factores de riesgo (Recomendación Categoría 2A)⁶.

En la visión global del CCR vemos que éste se divide en 65% de origen ambiental y 35% de origen hereditario; éste a su vez se divide en 30% no síndromico y 5% síndromico, y en este último, 2% cursa con poliposis y 3% sin poliposis.

Dentro de los síndromes polipósicos se incluye la PAF, la cual tiene 3 definiciones fenotípicas: atenuada con menos de 100 adenomas; moderada con menos de 1.000 adenomas, y grave o profusa con más de 1.000 adenomas. Genotípicamente presenta una herencia dominante que tiene su origen en la línea germinal de mutación del gen APC, según el modelo de Volgestein (Figura 1). Dentro de los síndromes no polipósicos se incluyen el síndrome de Lynch y el CCR familiar tipo X⁷.

La PAF es una condición hereditaria autosómica dominante que tiene su origen en la línea de mutación del gen APC, el cual ocurre con una frecuencia aproximada de 1:10.000 nacidos vivos⁸. Aproximadamente el 22% de las mutaciones del gen APC ocurren

“de novo”, lo cual significa que ello no constituye una historia familiar del síndrome⁹.

El diagnóstico de PAF se basa en el gen APC localizado en el cromosoma 5q21, lo cual constituye la clave en la carcinogénesis colorrectal. Actualmente, más de 820 mutaciones que causan PAF han sido identificadas. En ciertas ocasiones suele presentarse con manifestaciones extracolónicas asociadas a sitios específicos de mutación, por ejemplo, la hipertrofia congénita de retina se asocia a la mutación entre el codón 450 y 1444. Sin embargo, si se encuentra una prueba negativa, no significa que la familia no tiene PAF, sino que la causa genética no ha sido identificada⁷.

El gen AJ (*Ashkenazi Jews*) es una variante del gen APC (I1307K), presente en 6% de la población de judíos Askenazi y en 28% de los CCR que se presentan en individuos de esta etnia. La concentración del gen se ha producido por endogamia y matrimonios de parejas pertenecientes a grupos cerrados con altos niveles de consanguinidad¹⁰.

Dentro del aspecto clínico, un pólipo colorrectal es una masa separada de tejido que protruye hacia la luz del intestino. Puede ser caracterizado por su aspecto macroscópico de acuerdo con la presencia o ausencia de un pedículo; por su tamaño global o el hecho que sea único o múltiple (Figura 2), por su localización en el intestino, y el tipo histológico que finalmente lo define¹¹.

Dentro de la clasificación de los pólipos intestinales, los de la poliposis adenomatosa familiar pertenecen al tipo neoplásico, los cuales a su vez se caracterizan por ser múltiples al igual que en la adenomatosis¹².

El objetivo de la presentación de este caso y revisión de la literatura fue proporcionar los conocimientos actuales sobre el amplio espectro clínico de esta enfermedad, refiriéndose también al método óptimo de diagnóstico, diagnóstico diferencial y su manejo, para determinar las conductas y los tratamientos más adecuados en diferentes escenarios clínicos. Estos incluyen la elección y el momento de la cirugía, tratamiento de los tumores extracolónicos y el papel del asesoramiento preoperatorio. Además, se exploraron los diversos obstáculos y barreras que impidieron que tanto la paciente como sus familiares tuvieran un precoz acceso a la realización de estudios preventivos de PAF.

En esta revisión actualizada se realizaron búsquedas en MEDLINE de la literatura en lengua inglesa (desde 2011 hasta la segunda semana de junio de 2012). Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: MEDLINE (OVID) 1) exp POLYPOSIS/ 2) exp FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS/ 3) polyposis\$.mp. 4) familial adenomatous polyposis\$.mp. 5) colorectal cancer\$.mp. 6) APC gen\$.mp.

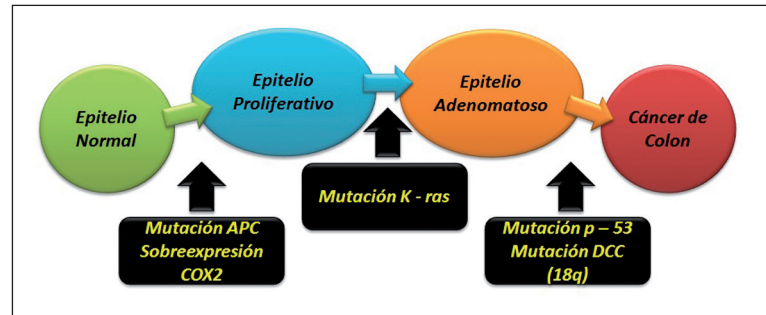


Figura 1. Cambios genéticos sucesivos en la evolución natural del cáncer colorrectal (modelo de Volgestein). Fuente de origen: propiedad del Dr. Aldo Luyo Rivas.

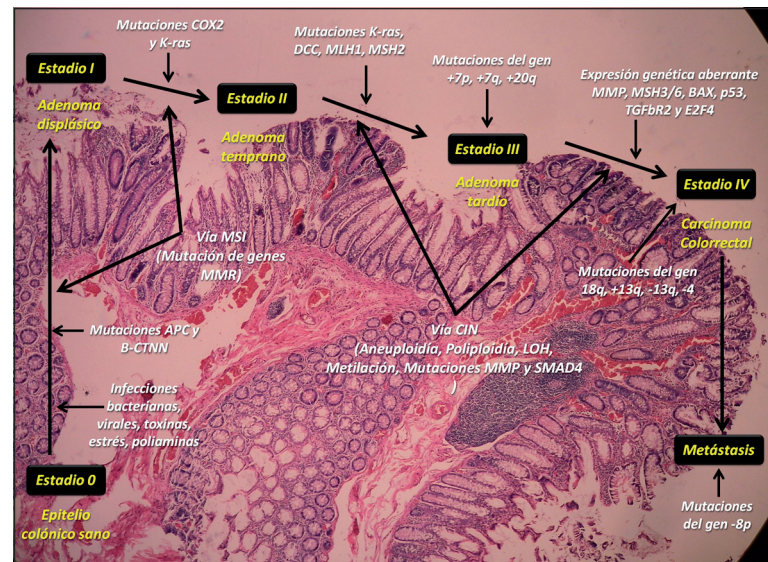


Figura 2. Evolución general del adenoma. Fuente de origen: propiedad del Dr. Aldo Luyo Rivas.

Caso clínico

Paciente mujer de 25 años, con antecedentes de madre fallecida con diagnóstico de PAF y cáncer de colon a los 33 años y hermano fallecido con diagnóstico de PAF y cáncer de colon a los 23 años. Acude a consultorio externo del servicio de coloproctología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) por recomendación de su médico de la ciudad de Cuzco.

Además de estos antecedentes, la paciente reportó que hace 7 meses acudió a un hospital de Lima con antecedente de hermano fallecido de cáncer de colon, apetito disminuido y disminución de 6 kg de peso; donde le realizan colonoscopia y biopsia. El informe de la colonoscopia desde recto hasta región cecal evidenció una mucosa cubierta con múltiples lesiones elevadas de tamaño y forma variada, siendo el mayor

Casos Clínicos

Figura 3. Árbol genealógico de la familia. Fuente de origen: propiedad del Dr. Aldo Luyo Rivas. Círculo: mujer. Cuadrado: varón. Asterisco: colonoscopia negativa. Signo de interrogación: integrantes de la familia no diagnosticados. Símbolos con línea diagonal: miembros fallecidos. Flecha: paciente índice.

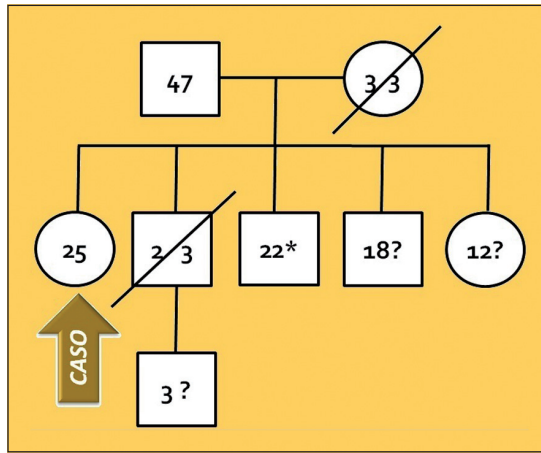


Figura 4. Colonoscopia de la PAF. Fuente de origen: propiedad del Dr. Luis Chiroque Benites.

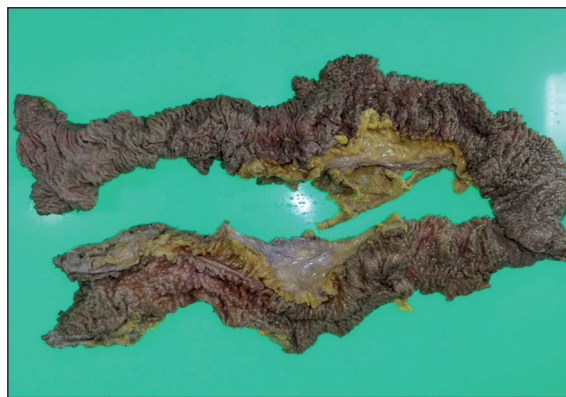


Figura 5. Pieza quirúrgica de la PAF. Fuente de origen: propiedad del Dr. Luis Chiroque Benites.



Figura 6. Pieza quirúrgica de la PAF. Fuente de origen: propiedad del Dr. Luis Chiroque Benites.

de 15 mm con superficie velliforme, concluyendo poliposis adenomatosa. La anatomía patológica informó adenoma de bajo grado. Hace 5 meses en Cuzco se confirmó el diagnóstico y finalmente su médico decidió referirla al HNGAI para su manejo.

Durante una minuciosa anamnesis la paciente refirió un tiempo de enfermedad de 5 años de evolución, caracterizado en un inicio por cambios en el hábito defecatorio y hace 4 años deposiciones “sueltas con sangre”.

El examen físico evidenció leve palidez, sin signos de sangrado activo al tacto rectal, siendo el resto del examen físico no contributorio.

La tomografía informó aspecto normal de órganos abdominales. La resonancia magnética abdominopélvica informó barro biliar sin signos de litiasis vesicular ni de coledocolitiasis, páncreas de aspecto habitual sin evidencia de cambios inflamatorios, sin lesiones de aspecto neoforativo en la cavidad abdominal, formación polipoídea en cara posterior del tercio medio del recto, sin evidencia de lesiones

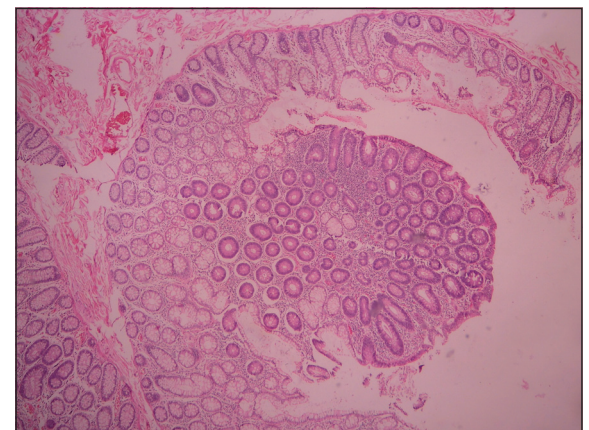


Figura 7. Anatomía patológica de la PAF. Adenoma tubulovelloso HE 100X. Fuente de origen: propiedad del Dr. Luis Chiroque Benites.

neoformativas extraluminales, ni adenopatías ilíacas, ni líquido libre a nivel pélvico. El antígeno carcinoembrionario (CEA): 1,04 (VN: 0-2,5).

El Servicio de Citopatología y Genética del HNGAI, recomendó colonoscopia a hermanos y tíos maternos, sangre oculta en heces y estudio de la mutación del gen APC (Figura 3). La endoscopia digestiva alta al ingreso mostró múltiples lesiones elevadas de diferentes tamaños (entre 3 y 10 mm de diámetro) Yamada II y III, en cuerpo y fondo gástrico, además de la unión esofagogástrica (UEG), concluyendo poliposis gástrica sin evidencia de pólipos duodenales o lesión de papila. Durante la colonoscopia se examinó la mucosa hasta los 30 cm del margen anal, y se encontró múltiples lesiones elevadas (entre 3 y 10 mm de diámetro) París Ip, Isp y Is, concluyendo poliposis colorrectal (Figura 4).

De acuerdo a la discusión de casos clínicos del servicio de coloproctología del HNGAI, se realizó una proctocolectomía total (Figura 5) laparoscópica con bolsa ileal y anastomosis ileoanal (IPAA) + ileostomía protectora temporal. En los hallazgos se evidenciaron múltiples pólipos diseminados en todo el colon y recto (Figura 6). El informe anátomo-patológico fue: segmento de colon con presencia de múltiples adenomas tubulares y tubulovellosos (Figura 7) con displasia moderada a severa consistente con PAF, bordes de sección con cambios adenomatosos y displasia leve. Se disecan 43 ganglios linfáticos, todos ellos sin evidencia de malignidad.

Discusión

La presencia de pólipos adenomatosos aumenta considerablemente el riesgo de CCR, dependiendo del tamaño, la histología y del grado de displasia. Casi la mitad de los pólipos adenomatosos de más de 2 cm presentan degeneración maligna. El 5% de los adenomas tubulares malignizan, frente al 40% de los vellosos y el 20% de las formas mixtas¹³.

La estrategia que se adopta actualmente para prevenir el CCR en pacientes con mutaciones en el gen APC, consiste en la inclusión de los afectados en un programa de seguimiento desde la adolescencia y la realización de una colectomía profiláctica en el momento que aparezcan pólipos en el colon, generalmente en los primeros años de su edad adulta.

Las recomendaciones para la PAF incluyen personas que tienen un diagnóstico genético de PAF o que están en riesgo de tenerla. No obstante, si las pruebas genéticas no se han realizado o no es factible realizarlas, deben someterse a una sigmoidoscopia anual, comenzando a la edad de 10 a 12 años, para determinar si están expresando la anomalía genética. Las pruebas genéticas deben ser consideradas en pacientes con

PAF que tienen familiares en situación de riesgo. El asesoramiento genético debe guiar las pruebas genéticas y las consideraciones de la colectomía¹⁴.

El tamizaje de CCR está dirigido a pacientes asintomáticos, incluidos dentro de dos grupos: 1) Personas con riesgo promedio (70%): hombres y mujeres a partir de los 50 años. En 90% de los casos el CCR se presenta en mayores de 50 años; 2) Grupos de alto riesgo (30%): enfermedades genéticas relacionadas con CCR, PAF y enfermedades relacionadas al gen APC, PAF atenuado, CCR hereditario no polipósico (HNPCC) tipo I y II, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de poliposis juvenil, historia familiar o personal de CCR o pólipos adenomatosos, enfermedad inflamatoria intestinal de más de 8 a 12 años de evolución (colitis ulcerativa crónica y enfermedad de Crohn del colon, acromegalia y agenesia dental más cáncer de colon asociados al gen Axin-2)¹⁵.

En este trabajo, a pesar de que la paciente y sus familiares ya poseían el antecedente de dos familiares de primer grado fallecidos por PAF y que luego desarrollaron CCR, es de interés precisar que existieron tres barreras que limitaron el acceso oportuno a los estudios preventivos de PAF. 1) barrera socioeconómica. En nuestro país no existe un aseguramiento de salud con cobertura universal, la paciente y sus familiares con un nivel socioeconómico bajo no contaron con acceso a programas de estudios preventivos de PAF como colonoscopia y pruebas genéticas pertinentes; 2) barreras geográficas (la paciente y sus familiares residían en una zona rural, con difícil acceso a especialistas y subespecialistas en medicina) y culturales (provenientes de los tabúes y el temor al estigma social).

La cirugía profiláctica se ha convertido en el tratamiento estándar de la PAF. Existen varias opciones quirúrgicas a la hora de realizar la intervención: proctocolectomía total con ileostomía definitiva (TPC), colectomía total con anastomosis ileo-rectal (IRA), y proctocolectomía con bolsa ileal y anastomosis ileoanal (IPAA); la cual se le realizó a esta paciente.

Las técnicas IRA e IPAA son las más atraídas ya que evitan al paciente una ileostomía permanente. La TPC se reserva normalmente para pacientes a los que se les ha diagnosticado un cáncer rectal en el tercio inferior del recto. La IRA es la técnica que se ha usado más frecuentemente hasta hace una década en el tratamiento de la PAF. Es relativamente sencilla y tiene buenos resultados. La mayor desventaja es la necesidad de seguimiento endoscópico continuo de los pacientes tras la intervención y el riesgo de cáncer de recto, que se incrementa con el tiempo. Además, en un número significativo de casos es necesaria una segunda proctectomía. Estos inconvenientes han hecho que cada vez más pacientes sean tratados con una IPAA. La IPAA, si bien elimina el riesgo de

Casos Clínicos

Tabla 1. Manifestaciones extracolónicas de la PAF

Sistema	Manifestación	Frecuencia (%)
Tracto gastrointestinal superior	Adenoma gastrointestinal superior	95
	Carcinoma gastrointestinal superior	5
	Pólipos glandulares fúndicos	40
Tejido conectivo	Osteomas (especialmente en mandíbula)	80
	Desmoides	15
Dental	Dientes no erosionados y supernumerarios	17
Cutáneo	Quistes epidermoides	50
Endocrino	Adenomas adrenocorticales	5
	Carcinoma papilar de tiroides	1
Hepatobiliar	Carcinoma del tracto biliar	< 1
	Hepatoblastoma	< 1
Sistema nervioso central (SNC)	Hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina (HCEPR)	75
	Tumores (especialmente meduloblastoma)	< 1

Fuente de origen: propiedad del Dr. Aldo Luyo Rivas.

cáncer de recto, también presenta sus desventajas. Se trata de una intervención más compleja y con riesgo de complicaciones post-operatorias graves. Por consiguiente, esta intervención se suele realizar en pacientes con un número muy elevado de adenomas rectales o cáncer rectal, o en aquellos en los que no es posible realizar seguimiento endoscópico tras la intervención IRA.

Los pacientes con PAF además del CCR pueden presentar otras alteraciones extracolónicas (Tabla 1) que hay que vigilar y para las cuales es necesario llevar un seguimiento multidisciplinario ya que pueden provocar la muerte del individuo. El seguimiento se puede hacer usando endoscopias altas para detectar adenomas, carcinomas o pólipos en el tracto gastrointestinal superior; evaluación de la papila de vater, radiografías para detectar osteomas; tomografías o resonancias magnéticas para detectar tumores desmoides, adenomas adrenocorticales, carcinoma papilar de tiroides, hepatoblastoma, carcinoma del tracto biliar y meduloblastoma; evaluación por oftalmología para detectar hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina; y evaluación por odontología para detectar dientes no erosionados y supernumerarios¹⁶.

A continuación se describen 8 normas para la PAF:

1. El tratamiento debe ir precedido de asesoramiento completo sobre la naturaleza del síndrome, su historia natural, sus manifestaciones extracolónicas, y la necesidad de cumplir con las recomendaciones relacionadas con la vigilancia y seguimiento (Nivel de evidencia: III).
2. La colectomía profiláctica o proctocolectomía es de rutina. El momento y el tipo de cirugía dependen de la gravedad de la enfermedad de la poliposis y, en menor medida, del genotipo, la edad y las circunstancias clínicas y sociales del paciente (Nivel de evidencia: III).
3. Es necesario el seguimiento de por vida del recto (después de IRA), bolsa (después de IPAA), y una ileostomía (después TPC). El incremento de neoplasia en el recto es una indicación para proctectomía (Nivel de evidencia: III).
4. El uso de quimioprofilaxis como tratamiento primario de la poliposis colorrectal no se ha probado y no es recomendable (Nivel de evidencia: I y II).
5. El tratamiento de los adenomas duodenales depende del tamaño del adenoma y la presencia de displasia grave. Los adenomas tubulares pequeños con displasia leve pueden mantenerse bajo vigilancia, pero los adenomas con displasia grave deben ser eliminados (Nivel de evidencia: II y III).
6. La duodenectomía o pancreatoduodenectomía se recomienda para pacientes con displasia grave persistente o recurrente en los adenomas de papila duodenal (Nivel de evidencia: III).
7. La cirugía para los tumores desmoides intrabdominales debería reservarse para los tumores pequeños, bien definidos y con un margen claro. Los tumores desmoides de la pared abdominal deben ser extirpados siempre que sea posible (Nivel de evidencia: III).

8. Los tumores desmoides intrabdominales que comprometen el mesenterio y el intestino delgado son tratados de acuerdo a su ritmo de crecimiento y su presentación. La radiación es una opción si el daño colateral no es una gran preocupación (Nivel de evidencia: III)¹⁷.

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad genética y epigenética. Aproximadamente un tercio del

CCR tiene un componente hereditario. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una condición hereditaria autosómica dominante que tiene su origen en la línea de mutación del gen APC, el cual ocurre con una frecuencia aproximada de 1:10.000 nacidos vivos. Se reporta el caso de una paciente de 25 años con PAF. La presente revisión proporciona los conocimientos actuales sobre el amplio espectro clínico de esta enfermedad, refiriéndose también al método óptimo de diagnóstico, diagnóstico diferencial y su manejo.

Palabras clave: Poliposis adenomatosa familiar, cáncer colorrectal, gen APC.

Referencias

- 1.- Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007; 318: 1108-13.
- 2.- National Cancer Institute. Plan Estratégico-Oficina para el desarrollo de programas de cáncer en América Latina (Instituto Nacional del Cáncer y el Centro Internacional Fogarty) 2011. Disponible en: <http://www.cancer.gov/aboutnci/organization/olacpd/strategicplanespanol> [Consultado el 20 de diciembre de 2011].
- 3.- Canales O. Instituto de Medicina Avanzada en Gastroenterología de la Clínica Montefiori, Perú. Noviembre 2010. Disponible en: <http://radio.rpp.com.pe/masalladelascanas/mortalidad-por-cancer-de-colon-puede-evitarse-con-una-colonosopia/> [Consultado el 22 de diciembre de 2011].
- 4.- Torres NM, Yan EF, Díaz JA, Burgos OA. Factores pronósticos de sobrevida en cáncer colorrectal resecable obstructivo y no obstructivo. *Rev Gastroenterol Perú* 2006; 26: 363-72.
- 5.- Aravena T, Passalacqua C, Castillo S. Cáncer hereditario de colon: Aportes del diagnóstico genético molecular. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1530-4.
- 6.- NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer. Version 3.2012. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf [Consultado el 07 de junio de 2012].
- 7.- Beck DE, Roberts PL, Saclarides TJ, Senagore AJ, Stamos MJ, Wexner SD, editors. The ASCRS (American Society Colon and Rectal Surgery) Textbook of Colon and Rectal Surgery: Second Edition. Church J. Chapter 37: Hereditary Colorectal Cancer. New York: Springer Science + Business Media Publisher; 2011. pp. 643-64.
- 8.- Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; 3: 121-5.
- 9.- Ripa R, Bisgaard ML, Bulow S, Nielsen FC. *De novo* mutations in familial adenomatous polyposis (FAP). *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 631-7.
- 10.- Saenz R. Tamizaje de cáncer de colon. *Sociedad de Gastroenterología del Perú, Suplemento Especial* 2005; 16: 115-21.
- 11.- Barreda F, Combe J, Valdez L, Sánchez J. Aspectos clínicos de los pólipos colónicos. *Rev Gastroenterol Perú* 2007; 27: 131-47.
- 12.- Pou JM. Signament Edicions. Fundamentos de colonoscopia diagnóstica y terapéutica. España: Menarini Publisher; 1996. pp. 50-69.
- 13.- Lynch KL, Ahnen DJ, Byers T, Weiss DG, Lieberman DA. First-degree relatives of patients with advanced colorectal adenomas have an increased prevalence of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 96-102.
- 14.- Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale - update based on new evidence. *Gastroenterol* 2003; 124: 544-60.
- 15.- Silva MA, Santander R, Gobelet J, Valdivieso E, Ramírez MA, Sáenz R, et al. Plan de tamizaje de cáncer colorrectal ("Mes del Colon") en la Clínica Alemana de Santiago de Chile. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011; 41: 10-6.
- 16.- Martínez IM, Villegas R. Análisis de mutaciones en el gen APC para la realización de colectomías profilácticas en individuos en riesgo de cáncer colorrectal. Informes, estudios e investigación 2008. Andalucía-España 2008. Disponible en: http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/175/AETSA_2006-08_APC.pdf [Consultado el 07 de junio de 2012].
- 17.- Church J, Simmang C; Standards Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons; Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer and the Standards Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1001-12.