



Revista de la Facultad de Medicina

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n4.77829>

Recibido: 12/02/2019. Aceptado: 18/09/2019

Actualización en cáncer colorrectal hereditario y su impacto en salud pública

Update on hereditary colorectal cancer and its impact on public health

Constantino Dominguez-Barrera¹  María del Carmen Castro-Mujica²  César Ñique-Carbajal³  Mev Dominguez-Valentin^{4,5} 

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos - Facultad de Medicina - Lima - Perú.

² Universidad Ricardo Palma - Facultad de Medicina Humana - Lima - Perú.

³ Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo - Departamento Ciencias de la Salud - Lambayeque - Perú.

⁴ Oslo University Hospital - Institute for Cancer Research - Department of Tumor Biology - Oslo - Norway.

⁵ Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote (ULADECH) - Instituto de Investigación - Chimbote - Perú.

Correspondencia: Mev Dominguez-Valentin. Department of Tumor Biology, Institute for Cancer Research, Oslo University Hospital. Teléfono: +47 40381634. Oslo. Norway. E-mail: mev.dominguez.valentin@rr-research.no.

Resumen

Los avances en la investigación clínica, genética y molecular del cáncer colorrectal (CCR) realizados durante los últimos años han permitido su detección temprana, así como su tratamiento oportuno. Sin embargo, uno de los mayores desafíos de esta enfermedad es su naturaleza heterogénea y la participación de diversas vías moleculares en su carcinogénesis. La implementación de las tecnologías ómicas —como la genómica, la proteómica, la transcriptómica y la epigenómica— en la investigación biomédica de pacientes con CCR hereditario ha permitido identificar nuevos genes o polimorfismos de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés) que afectan la expresividad del cáncer.

Por otra parte, las herramientas bioinformáticas han contribuido a generar nuevas hipótesis sobre el CCR, orientando el abordaje de estos pacientes hacia una medicina personalizada. Este avance científico y tecnológico tiene un impacto en la salud, tanto a nivel individual como colectivo, por lo que es importante reflexionar sobre la viabilidad de desarrollar estrategias de salud pública para la implementación de un programa integral y genético de prevención y manejo del cáncer en Perú, en especial del CCR hereditario.

Palabras clave: Genética; Cáncer colorrectal; Salud pública (DeCS).

Abstract

Progress in clinical, genetic and molecular research of colorectal cancer (CRC) in recent years has allowed its early detection and timely and targeted treatment. However, one of the greatest challenges is the heterogeneous nature of CRC and the involvement of various molecular pathways in its carcinogenesis. The implementation of technologies known as omics —such as genomics, proteomics, transcriptomics and epigenomics— in biomedical research on patients with hereditary CRC has allowed the identification of new genes or single nucleotide polymorphisms (SNPs) that affect the expressivity of cancer.

Bioinformatics tools have also contributed to generate new hypotheses about CRC, guiding the approach to these patients towards personalized medicine. This scientific and technological progress has an impact on health, both at the individual and the collective level, so it is important to reflect on the feasibility of developing public health strategies for the implementation of a comprehensive and genetic program for the prevention and treatment of cancer in Peru, especially hereditary CRC.

Keywords: Genetics; Colorectal Cancer; Public Health (MeSH).

Dominguez-Barrera C, Castro-Mujica MC, Ñique-Carbajal C, Dominguez-Valentin M. Actualización en cáncer colorrectal hereditario y su impacto en salud pública. Rev. Fac. Med. 2020;68(4):597-602. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n4.77829>.

Dominguez-Barrera C, Castro-Mujica MC, Ñique-Carbajal C, Dominguez-Valentin M. [Update on hereditary colorectal cancer and its impact on public health]. Rev. Fac. Med. 2020;68(4):597-602. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n4.77829>.

Introducción

En Suramérica, en 2012, el cáncer colorrectal (CCR) era el tercer cáncer más frecuente y la segunda causa de mortalidad por cáncer.¹ A nivel mundial su distribución varía ampliamente, siendo los países con altos índices de desarrollo económico los que presentan el mayor número de casos.²

El Foro Económico Mundial (FEM)³ sobre América Latina identificó en 2016 5 desafíos principales para el cuidado de la salud en Latinoamérica: 1) acceso a los servicios de salud, 2) transición epidemiológica a enfermedades crónicas no transmisibles, 3) capacitación y distribución de los recursos humanos en salud, 4) desigualdades en salud y 5) financiamiento de los sistemas de salud, los cuales coinciden, en parte, con lo planteado por Ferlay *et al.*² y Curado & de Souza.⁴ La presencia de estos desafíos se refleja en el incremento de la mortalidad por CCR en países de la región producto de las limitaciones de sus sistemas de salud, la falta de registros de pacientes con cáncer y el pobre acceso a herramientas de detección temprana y, por consiguiente, el tratamiento oportuno. Sumado a lo anterior, el estilo de vida poco saludable y la falta de medidas de prevención y de estudios de tamizaje en cáncer son obstáculos que en Latinoamérica se deben superar para reducir la mortalidad por CCR.³

La incidencia y la mortalidad del CCR en población latinoamericana y del Caribe son bajas en comparación con las cifras de Europa (1.6 vs. 3.5 y 0.8 vs. 1.4, respectivamente). Esta diferencia puede deberse a que solo el 6% de la población de Latinoamérica y El Caribe tiene registros de cáncer de base poblacional (RCBP) en comparación con el 32% de la población europea; vale la pena mencionar que el porcentaje de RCBP en EE.UU. es 96%.^{3,4}

En Perú, el cáncer, con una incidencia aproximada de 150 casos por cada 100 000 habitantes, es la segunda causa de mortalidad en la población general;⁵ además, se estima que en el 75% de los pacientes, el cáncer es avanzado para cuando se diagnostica, y que la mayoría de casos ocurren en Lima.⁵ Sin embargo, debe mencionarse que los datos de incidencia del cáncer en el país se derivan únicamente de dos subregistros nacionales: los RCBP de Lima y Arequipa, tal como lo indican Pinero *et al.*⁶

Es sabido que la población peruana es multiétnica y tiene influencia amerindia (45%), mestiza (37%), española (15%) y de otros grupos étnicos minoritarios (3%) (afroamericano, japonés y chino),⁷ por lo que es necesario tener en cuenta que el perfil genético de los pacientes peruanos con CCR puede diferir del de otras poblaciones del mundo.

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente artículo tuvo como objetivos identificar las variantes genéticas asociadas al CCR hereditario en la población peruana y analizar su impacto en la salud pública del país.

CCR hereditario

Según estudios recientes, el 30-45% de los casos de CCR presenta un componente hereditario.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, las variantes patógenas altamente penetrantes en la línea germinal (por ejemplo las de los genes *APC* y *MMR*), que explicarían la agregación familiar y/o el

inicio temprano de la enfermedad, solo se detectan en el 5-10% de estos pacientes.¹¹ En contraste, cerca del 25% de los casos de cáncer hereditario de mama y ovario se puede explicar por la presencia de variantes patogénicas en los genes de alta penetrancia *BRCA1* y *BRCA2*.¹² Esto cobra importancia en el sentido que el conocimiento sobre el riesgo hereditario para desarrollar CCR permitiría refinar el diagnóstico, establecer un manejo clínico y plantear un asesoramiento genético tanto para los pacientes como para sus familias.

El síndrome de Lynch (SL) y la poliposis adenomatosa familiar (PAF) son los tipos de CCR hereditarios más frecuentes. El SL es causado por un defecto en el sistema de reparo del ADN (MMR) debido a la presencia de variantes patogénicas en al menos uno de los siguientes genes: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*, o debido a deleciones de la porción 3' del gen *EPCAM*;¹³ por su parte, la PAF se debe, en la mayoría de los casos, a la presencia de variantes patogénicas en el gen *APC*. Es importante mencionar que en un subgrupo de individuos se pueden presentar variantes patogénicas en el gen *MUTYH* que causan una poliposis de transmisión recesiva.

En la práctica clínica solo se realizan estudios moleculares en aquellos pacientes con SL que cumplen con los criterios de Ámsterdam o las pautas de Bethesda.^{14,15} Sin embargo, se ha recomendado que en todos los casos de CCR y de cáncer de endometrio con una edad de diagnóstico menor a 70 años se realicen pruebas por inmunohistoquímica (IHC) para las proteínas de MMR.¹⁶

La información clínica de los pacientes con CCR y sus antecedentes familiares, obtenidos a partir de una correcta elaboración del árbol genealógico, son una herramienta fundamental para correlacionar el cuadro clínico con los hallazgos de los estudios genéticos, ya que en pacientes con sospecha de diagnóstico de SL, los estudios genéticos y asesoría genética, así como las medidas de prevención y seguimiento, difieren de un individuo a otro. Además, los factores psicosociales pueden influir en las decisiones de los pacientes respecto a realizarse o no estudios genéticos y conocer el riesgo de cáncer hereditario y las posibles consecuencias que estos puedan tener en ellos y sus familias, un factor que en muchos casos puede generar angustia.

Lo anterior evidencia la importancia de que todos los pacientes que se realicen un estudio genético deben recibir una asesoría genética previa en la que se les explique y brinde información detallada sobre la implicancia del análisis, la cobertura de los genes a analizar, los posibles resultados y las guías clínicas que respaldan el análisis de los resultados obtenidos para la futura toma de decisiones.¹⁴

Estudios de SL en Perú

Actualmente, en la mayoría de países de Europa y América³ se recomienda practicar estudios moleculares (IHQ o inestabilidad de microsatélites) a los pacientes con diagnóstico de SL para determinar si existe o no deficiencia del sistema MMR.

En un reciente estudio, Della Valle *et al.*¹⁷ describieron 1 352 familias con sospecha de SL e identificaron variantes patogénicas en el 34% de las familias con una distribución ligeramente diferente entre mujeres y hombres: las variantes patogénicas *Path_MLH1* se encontró en el 39% de las mujeres y el 50% de los hombres

($p=0.023$); las variantes patogénicas *path_MSH2*, en el 37% tanto de mujeres como de hombres; las variantes patogénicas *path_PMS2*, en el 11% de las mujeres y el 8% de los hombres; las variantes patogénicas *path_MSH6*, en el 13% de las mujeres y el 3% de los hombres ($p<0.001$), y las variantes patogénicas *path_EPCAM* en el 0.3% de las mujeres y el 2% de los hombres. En este sentido, debe tenerse en cuenta que en los países latinoamericanos el cribado de SL no se realiza de forma consistente debido a las diferencias estructurales de los sistemas de salud.^{3,17}

Por otra parte, Rossi *et al.*,¹⁸ en un estudio realizado en pacientes con sospecha de SL en Latinoamérica, señalaron la importancia de implementar estudios genéticos y asesoría genética en esta población. En dicha investigación se mostró, además, que el espectro de variantes patogénicas *MMR* en Latinoamérica fue amplio (220 variantes distintas) y las regiones más afectadas fueron el exón 11 del gen *MLH1*, los exones 3 y 7 del gen *MSH2*, el exón 4 del gen *MSH6* y los exones 11 y 13 del gen *PMS2*. Como conclusión, los autores indicaron la presencia de 16 variantes fundadoras en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*; 3 de las cuales no habían sido reportadas previamente.

En Perú se han realizado algunas investigaciones sobre CCR y sus características moleculares. Por ejemplo, Egoavil *et al.*,⁷ en un estudio realizado en 90 pacientes con CCR, encontraron que el 38.8% tenía un *MMR* deficiente y que hay una diferencia significativa en la edad al momento del diagnóstico entre población peruana (~59 años) y de países como EE. UU. y España (~71 años). Por otra parte, Ruiz *et al.*,¹⁹ en un estudio realizado en 196 pacientes jóvenes (≤ 40 años de edad) con CCR atendidos entre 2005 y 2010, reportaron que en la mayoría de estos el cáncer se localizó en el recto (45.9%).

En el país también se han realizado investigaciones sobre el espectro de síndromes de predisposición genética al CCR como la publicada por Castro-Mujica *et al.*,²⁰ una serie de 86 casos de pacientes con esta enfermedad que encontró que el 23.2% de la muestra presentó más de un CCR o un CCR asociado a otra neoplasia extracolónica; allí también se identificó que el 32.6% de los participantes tenía antecedentes familiares de cáncer con un patrón de herencia autosómico dominante y que, según el diagnóstico clínico genético, el 93.1% correspondía a síndromes hereditarios de predisposición al CCR. Asimismo, en la investigación de Ñique-Carballo *et al.*²¹ se estudiaron 5 familias con sospecha de SL y se identificó un paciente de 60 años de edad con CCR quien presentaba pérdida de expresión de las proteínas *MLH1/PMS2* e *IMS* alta y análisis del gen *BRAF* negativo para la mutación V600E. De igual forma, Castro-Mujica *et al.*²² reportaron dos casos de pacientes con la variante Muir-Torre del SL, quienes presentaron más de una neoplasia relacionada a SL, cáncer de piel y antecedentes familiares oncológicos.

El manejo de pacientes con CCR hereditario debe ser individual, tener en cuenta la información personal y familiar del sujeto y seguir las guías clínicas para el manejo de los casos de predisposición genética al CCR. De igual forma, los médicos tratantes deben tener una comunicación abierta y detallada con los pacientes y sus familiares en la que queden claros los riesgos que pueden ocurrir según las alteraciones genéticas, la edad y el género.

Según el Grupo de Estudio de Tumores Hereditarios (GETH), citado por Vaccaro *et al.*,²³ existen 27 centros de atención a pacientes con cáncer hereditario en Suramérica (21 en Brasil, 3 en Argentina, 1 en Uruguay, 1 en Chile y 1 en Perú). De este modo, es evidente que en la región la capacitación en genética humana y genética médica es escasa. Además, el asesoramiento genético lo ofrecen principalmente genetistas médicos u otros especialistas con capacitación en genética, por lo que las colaboraciones nacionales e internacionales para el estudio del SL son cruciales en la generación de conocimiento sobre la clasificación de variantes en los genes de *MMR* y el intercambio de prácticas genéticas dentro de la región. Estos esfuerzos de colaboración tienen como objetivos garantizar que en todos los países latinoamericanos se tenga acceso a los servicios genéticos y crear conciencia adicional sobre la importancia de identificar casos probables de cáncer hereditario y de referirlos a centros especializados de asesoría genética en cáncer.

Salud pública y cáncer hereditario

La salud pública estudia los procesos histórico-sociales por medio de los cuales una sociedad garantiza el derecho a la atención integral de la salud colectiva y está orientada a los determinantes tanto ambientales como sociales de la salud y de las enfermedades. En este proceso se tienen en cuenta las limitaciones producidas por las enfermedades crónicas no transmisibles como el cáncer y se pueden establecer diversas estrategias sanitarias de promoción y protección específicas, así como de diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.²⁴

Hoy en día, como paradigma de la salud pública global, se busca que las personas tomen decisiones saludables con respecto a factores determinantes de las enfermedades, para lo cual la información y la educación sobre la salud que se les brinde, además de las estrategias de prevención y promoción, son fundamentales; sin embargo, para lograr esto es importante crear políticas públicas saludables y entornos de apoyo, fortalecer la acción comunitaria, desarrollar habilidades personales y reorientar los servicios de salud.²⁵

El cáncer hereditario es una de las patologías cuyo abordaje debe ser reorientado en Perú, pues esta es una enfermedad que no solo afecta al individuo que la padece, sino que, debido a su causa genética, afecta también a los miembros de la familia (grupo familiar), lo que genera un impacto en la sociedad. Es por lo anterior, y porque los costos de atención por individuo son muy elevados, que el sistema administrativo y de gestión de la salud debe enfocarse en atender esta patología.

En la actualidad, el 75% de los casos de cáncer en Perú se diagnostica en un estadio avanzado. Es importante mencionar que este porcentaje se incrementaría si se consideraran las personas de bajos recursos económicos, quienes tienen una escasa cultura de prevención y además no tienen acceso a los servicios de salud.²⁶

Al calcularse los años de vida saludables perdidos por diagnóstico de cáncer en Perú, Velázquez-Valdivia²⁷ indica que esta es la quinta enfermedad con mayor índice de mortalidad. Aproximadamente 378 050 años saludables son perdidos por los tumores malignos, una cifra que representa el 82% de los años de vida perdidos por muerte prematura debido a que esta enfermedad produce una alta mortalidad y tiene un periodo relativamente corto de sobrevivencia.²⁷ Además del impacto

económico, se suman los efectos colaterales del tratamiento del cáncer, los cuales afectan la calidad de vida de los sobrevivientes y pueden provocar una dependencia funcional a nivel físico, social y emocional.

En el Perú, los adultos mayores son el grupo poblacional donde se registra la mayor incidencia de cáncer; por lo tanto, se debe reforzar la necesidad de migrar hacia un sistema de salud con modelos de atención basados en la prevención, más que en el tratamiento curativo.²⁸ En este sentido, las funciones esenciales de la salud pública²⁹ constituyen una matriz principal para el logro del fin propuesto y son:

1. Monitorear, evaluar y analizar el estado de salud de la población.
2. Vigilar, investigar y controlar los riesgos y las amenazas que tiene una comunidad.
3. Promover la salud.
4. Asegurar la participación social en salud.
5. Formular políticas de capacidad institucional para reglamentar y controlar la aplicación de la salud pública.
6. Fortalecer la capacidad institucional de planificación y conducción de salud pública.
7. Evaluar y promover el acceso equitativo a los servicios básicos de salud.
8. Capacitar y promover el desarrollo de los recursos humanos.
9. Asegurar la calidad de la atención en salud.
10. Promover la investigación en cáncer y salud pública.
11. Reducir las repercusiones de la emergencia sanitaria que representa el cáncer y sus consecuencias para la salud pública.

Impacto de la genética en salud pública

Wang & Watts,³⁰ en un estudio en el que se incluyeron programas de genética en salud pública descritos por planes de genética estatales de 19 estados de EE. UU., indican que los tres programas de genética en salud pública más frecuentemente identificados en dichos planes estatales son los programas de prevención y sobrevida de defectos al nacer, los programas de tamizaje del recién nacidos y los programas de genética clínica. Estos hallazgos se correlacionan con las metas o actividades que fortalecen el logro de las obligaciones de la salud pública global antes explicadas.

Asimismo, Wang & Watts³⁰ afirman que si la investigación genómica y la regulación de los servicios genéticos contaran con una financiación adecuada, se podrían ofrecer servicios esenciales que aseguren que los programas de genética de salud pública continúen brindando aportes a la salud de una población específica, ya que los antecedentes genéticos son característicos y únicos de cada grupo étnico.

Como ya se mencionó, Perú es un país pluricultural muy heterogéneo en su constitución genética, por lo que es conveniente que científicos, especialistas y gestores de políticas de salud pública incorporen el conocimiento genético y genómico en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las enfermedades, en especial el cáncer. Esto permitiría que se integren equipos de alta tecnología y plataformas genómicas que permitan tener una mejor comprensión de una enfermedad tan prevalente a nivel mundial, así como desarrollar estrategias de tamizaje. Para lograr esto es necesario llevar

a cabo investigaciones a nivel local, regional y nacional que permitan entender mejor la etiología del cáncer en la población peruana.

Al respecto, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos³¹ propone que los programas de salud que contienen información de pacientes diagnosticados con cáncer faciliten acceso a los datos con el fin de identificar las tendencias o los problemas que padecen los pacientes y supervivientes de la enfermedad, así como los patrones de conducta asociados a la recurrencia de la patología y los factores genéticos heredados u ocupacionales asociados a contraer cáncer, y de esta manera poder realizar un análisis de patrones de atención en diferentes situaciones de atención médica y un análisis económico de los gastos que implica la enfermedad, así como gestionar el sistema de salud para facilitar los estudios de detección, el acceso a tratamientos y las investigaciones, todo lo anterior con el fin de establecer las mejores opciones de control del cáncer.

Conclusiones

El gran número de casos de cáncer con diagnóstico tardío evidencia la necesidad de investigar y conocer a profundidad la historia natural de la enfermedad. En este sentido, las diversas estrategias de prevención y de diagnóstico oportuno o temprano del CCR deberán ir de la mano con la estrategia educativa o formativa de los profesionales de las ciencias de la salud.

Conocer el genoma del CCR es fundamental para seleccionar el tratamiento adecuado para cada paciente y permitir el acceso a nuevos productos biofarmacéuticos.³² Esta información genética permite a los Estados proveer servicios en la atención integral de salud, por lo que la experiencia de otros países debe ayudar a reflexionar sobre la importancia de implementar en el Perú un programa de salud integral en CCR que incluya, por un lado, el análisis económico de lo que representa para el sistema de salud atender esta patología, ya que la evidencia reporta que los estándares de calidad de la salud y de la vida en sí misma mejoran con la incorporación de estrategias preventivas de diagnóstico de última generación para el abordaje y tratamiento del CCR, y, por el otro, la formación de profesionales de ciencias de la salud que resolverán innumerables inquietudes sobre la información genética completa de los pacientes (¿debe el paciente tener acceso a esta información, quién se la suministrará, cómo se le comunicará?, etc.), ya que de su interpretación dependerá en gran medida la progresión y el tratamiento de la enfermedad, más aun sabiendo que uno de los factores determinantes en la saturación del sistema de salud peruano es la baja inversión económica para atender el cáncer.

Desde una mirada de la salud pública, el abordaje del CCR en Perú requiere del aporte de más investigaciones locales que fundamenten la implementación de un programa integral y genético de estas neoplasias para poder articular la academia, el Estado y los institutos de investigación en pro de la prevención y el tratamiento de dicha enfermedad.

Dados los determinantes sociales, el sistema de salud y la constitución genética heterogénea del CCR, es necesario generar evidencias científicas locales para impulsar el avance científico y tecnológico a través de las denominadas "tecnologías ómicas" —como la genómica, la proteómica, la transcriptómica y la epigenómica—,

con miras a mejorar la calidad de vida de las personas que padecen de CCR en Perú.

Asimismo, sería conveniente solicitar al Estado peruano que establezca sociedades científicas especialistas para el estudio de cáncer hereditario y así poder organizar la información disponible sobre los avances en los estudios acerca de la enfermedad y promover el adecuado uso de la misma en su diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- Bray F, Pineros M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):104-17. <https://doi.org/f8f9xw>.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86. <https://doi.org/bhpz>.
- World Economic Forum. These are the 5 health challenges facing Latin America. *Cologne: World Economic Forum; 2016* [cited 2020 Oct 16]. Available from: <https://bit.ly/2Fz1hgg>.
- Curado MP, de Souza DL. Cancer burden in Latin America and the Caribbean. *Ann Glob Health.* 2014;80(5):370-7. <https://doi.org/bkvt>.
- Perú. Ministerio de Salud. Boletín epidemiológico del Perú. Semana epidemiológica (del 29 de julio al 04 de agosto de 2018). 2018;27(SE 31).
- Pineros M, Ramos W, Antoni S, Abriata G, Medina LE, Miranda JJ, *et al.* Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspective. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):e573-e86. <https://doi.org/d9rj>.
- Egoavil CM, Montenegro P, Soto JL, Casanova L, Sanchez-Lihon J, Castillejo MI, *et al.* Clinically important molecular features of Peruvian colorectal tumours: high prevalence of DNA mismatch repair deficiency and low incidence of KRAS mutations. *Pathology.* 2011;43(3):228-33. <https://doi.org/cfcjpd>.
- AlDubayan SH, Giannakis M, Moore ND, Han GC, Reardon B, Hamada T, *et al.* Inherited DNA-Repair Defects in Colorectal Cancer. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):401-14. <https://doi.org/gc658z>.
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):919-32. <https://doi.org/fn4zv6>.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, *et al.* Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78-85. <https://doi.org/chn367>.
- Hahn MM, de Voer RM, Hoogerbrugge N, Ligtenberg MJ, Kuiper RP, van Kessel AG. The genetic heterogeneity of colorectal cancer predisposition - guidelines for gene discovery. *Cell Oncol (Dordr).* 2016;39(6):491-510. <https://doi.org/f9drtr>.
- Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, *et al.* Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet.* 2016;53(7):465-71. <https://doi.org/f8s6p6>.
- Kuiper RP, Vissers LE, Venkatchalam R, Bodmer D, Hoeselaar E, Goossens M, *et al.* Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat.* 2011;32(4):407-14. <https://doi.org/bb7gcf>.
- Gupta S, Provenzale D, Regenbogen SE, Hampel H, Slavin TP, Hall MJ, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(12):1465-75. <https://doi.org/gdf33m>.
- Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, *et al.* Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1086-95. <https://doi.org/gdm8wx>.
- Adar T, Rodgers LH, Shannon KM, Yoshida M, Ma T, Mattia A, *et al.* Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome. *Cancer.* 2018;124(15):3145-53. <https://doi.org/gd2c2p>.
- Della Valle A, Rossi BM, Palermo EI, Antelo M, Vaccaro CA, López-Kostner F, *et al.* A snapshot of current genetic testing practice in Lynch syndrome: The results of a representative survey of 33 Latin American existing centres/registries. *Eur J Cancer.* 2019;119:112-21. <https://doi.org/d9ng>.
- Rossi BM, Palmero EI, Lopez-Kostner F, Sarroca C, Vaccaro CA, Spiranelli F, *et al.* A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America. *BMC Cancer.* 2017;17(1):623. <https://doi.org/gbwgdg>.
- Ruiz R, Taxa L, Ruiz EF, Mantilla R, Casanova L, Montenegro P. Colorectal cancer in the young: clinicopathologic features and prognostic factors from a cancer institute in Peru. *Rev Gastroenterol. Peru.* 2016;36(1):35-42.
- Castro-Mujica MC, Sulcahuaman-Allende Y, Barreda-Bolanos F, Taxa-Rojas L. Síndromes hereditarios de predisposición al cáncer colorrectal identificados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Peru.* 2014;34(2):107-14.
- Nique-Carbajal C, Sanchez-Renteria F, Lettiero B, Wernhoff P, Dominguez-Valentin M. Caracterización molecular de cáncer colorrectal hereditario en Perú. *Rev Gastroenterol Peru.* 2014;34(4):299-303.
- Castro-Mujica MC, Barletta-Carrillo C, Acosta-Aliaga M, Montenegro-Garreud X. Síndrome de Lynch variante Muir-Torre: a propósito de 2 casos. *Rev Gastroenterol Peru.* 2016;36(1):81-5.
- Vaccaro CA, Sarroca C, Rossi B, Lopez-Kostner F, Dominguez M, Calo NC, *et al.* Lynch syndrome in South America: past, present and future. *Fam Cancer.* 2016;15(3):437-45. <https://doi.org/f8rmsx>.
- Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. *Epidemiología y Prevención.* In: *Epidemiología Básica.* Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2003.
- Awofeso N. What's new about the "new public health"? *Am J Public Health.* 2004;94(5):705-9. <https://doi.org/bh8chf>.
- Salazar MR, Regalado-Rafael R, Navarro JM, Montanez DM, Abugattas JE, Vidaurre T. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el control del cáncer en el Perú. *Rev. perú. med. exp. salud pública.* 2013;30:105-12.
- Velásquez-Valdivia A. Carga de enfermedad en el Perú. Años de vida saludables perdidos (AVISA) y las prioridades de salud. *Bol - Inst Nac Salud.* 2009;15(3-4):71-6.
- Velásquez-Valdivia A. Análisis del estudio de carga de enfermedad en el Perú - MINSa 2004 y propuesta metodológica para el ajuste con datos nacionales de morbilidad. Lima: PRAES- Promoviendo Alianzas y Estrategias; 2006.
- Aragués-y Oroz V, Artaza-Barrios O, Báscolo E, Bello J, Garay OE, Mera J, *et al.* Funciones esenciales de salud pública: su

- implementación en Argentina y desafíos hacia salud universal. Experiencia federal. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud; 2017.
30. Wang G, Watts C. The role of genetics in the provision of essential public health services. *Am J Public Health*. 2007;97(4):620-5. <https://doi.org/bt32gz>.
 31. EE. UU. National Cancer Institute. Public Health Research and Cancer. Washington D.C.: National Institutes of Health [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://bit.ly/3eUvtzH>.
 32. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reynies A, Schlicker A, Soneson C, *et al*. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21(11):1350-6. <https://doi.org/f7xmph>.