

Cáncer de colon hereditario

El progreso en los últimos años en el conocimiento de los genes de predisposición hereditaria a cáncer ha aumentado el interés general debido a su aplicación en prevención. La sospecha de un síndrome de predisposición hereditaria se basa en características como: edad temprana de presentación de los casos, presencia de neoplasias múltiples o bilaterales en un individuo y agregación de tumores entre familiares de primer grado¹.

El cáncer hereditario es debido a la transmisión por línea germinal de mutaciones en genes de susceptibilidad a cáncer. En 1975 la Sociedad Americana de Genética Humana definió el consejo genético como el proceso de comunicación que trata los problemas humanos asociados a la incidencia o riesgo de incidencia de una enfermedad por una alteración genética en una familia. Posteriormente la Sociedad Americana de Oncología estableció categorías para su aplicación en cáncer según el beneficio que aporta la información genética al individuo y sus familiares².

Los síndromes de susceptibilidad hereditaria a cáncer de colon más prevalentes se encuentran entre aquellos cuyo diagnóstico genético cambiará o tendrá un posible beneficio sobre el cuidado médico futuro como la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Lynch (CCHNP) que corresponden, respectivamente, al 1 y el 3-5% del total de cáncer de colon (220-1.100 casos entre los 22.000 casos de cáncer de colon al año en España). Ambos síndromes se deben a la herencia de mutaciones en genes de alta penetrancia y se enmarcan dentro del 5-10% del total de cáncer de colon, constituido, en su mayoría, por el cáncer esporádico (70%) y otro grupo, denominado agregación familiar (15-20%), asociado a genes de baja penetrancia modificadores de riesgo en interacción con carcinógenos medioambientales. Esta distinción es importante y determina las diferencias en la estimación del riesgo de cáncer. Mientras que en el primer grupo el riesgo del individuo y sus familiares de primer grado se considera alto, en el segundo es moderado o sólo ligeramente superior (1,5-2 veces) al riesgo poblacional ajustado por la edad del individuo.

El diagnóstico de sospecha de una predisposición hereditaria a cáncer se basa en una estimación de alto riesgo según la interpretación de los datos aportados por el árbol genealógico, los criterios clínicos de sospecha referentes al número de casos, la edad de presentación y el grado de parentesco entre los individuos afectados de la familia, los modelos predictivos de probabilidad de mutación ge-

nética y la información referente al fenotipo anatomopatológico más característico de una mutación germinal.

En el caso de la PAF, debida a mutaciones transmitidas por línea germinal en el gen *APC* y en el gen *MYH*³ de patrones de herencia autosómica dominante y recesiva, respectivamente, los criterios clínicos diagnósticos se definen por el número de pólipos, mayor de 100 en la clásica o superior a 20 en su forma atenuada, junto con información de la correlación fenotipo-genotipo de manifestaciones extracolónicas, como el síndrome de Gardner, los tumores de tiroides, desmoides y periampulares, de riesgo incrementado en estas familias y asociados a mutaciones en determinadas regiones del gen *APC*⁴. Una vez realizado el diagnóstico clínico, la valoración del individuo en la consulta de Consejo Genético conlleva el asesoramiento sobre los riesgos de cáncer asociados, tanto para el individuo como sus familiares, posibilita la realización de un estudio genético (con las técnicas convencionales se detecta una mutación en el 50-80% de los casos) y, en espera de resultados, permite recomendar el inicio de un seguimiento de alto riesgo en las personas probablemente más portadoras de la alteración genética. Dicho seguimiento consiste en sigmoidoscopia o colonoscopia de periodicidad y edad de comienzo variable, según se sospeche la forma clásica o bien la atenuada (con afección característica del colon derecho, menor número de pólipos y edad de presentación posterior), gastroduodenoscopia⁵ con visión de papila a partir de los 30 años cada 5 años, palpación cervical anual y otras exploraciones optativas, como la del fondo de ojo, para el diagnóstico de la característica hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina o análisis radiológico de huesos largos y ortopantomografía para el diagnóstico de osteomas.

Las opciones de tratamiento de la PAF, individuo portador de la mutación, consisten en la colectomía con anastomosis ileorrectal, proctocolectomía con reservorio ileoanal y proctocolectomía con ileostomía permanente, realizadas a una edad que depende de los síntomas, número, tamaño, localización e histología de los adenomas y que en casos de afección leve se realizan en torno a los 20 años⁶. El seguimiento endoscópico del recto y reservorio ileoanal es vital ante un riesgo residual de neoplasia rectal (del 32% a 25 años) y de pólipos en el reservorio (del 42% de los pacientes a 10 años)⁷. Otra estrategia preventiva aprobada es el empleo de fármacos inhibidores de la COX-2 (celecoxib). Su eficacia en la re-

ducción del número y la altura de los pólipos⁸ facilita el seguimiento de duodeno o recto remanentes.

El síndrome de Lynch es debido a la transmisión por línea germinal de mutaciones germinales en los genes reparadores *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* con un patrón de herencia autosómica dominante. El diagnóstico clínico de sospecha se basa en los criterios de Amsterdam I-II y de Bethesda (menos restrictivos), descritos en la década de los noventa, según los cuales se detecta una mutación en alguno de los genes mencionados en el 40% (Amsterdam I-II) y en el 30% (Bethesda) de las familias. El estudio español EPICOLON⁹ ha evaluado los criterios de Bethesda (revisados en el 2004)¹⁰ y confirma su alto valor predictivo positivo (28%) y la utilidad de la inmunohistoquímica como estudio de cribado del síndrome de Lynch¹¹. El algoritmo diagnóstico consiste en la determinación por inmunohistoquímica de la expresión de las proteínas reparadoras y/o el estudio del patrón de microsatélites en tejido tumoral comparado con tejido sano. En ausencia de expresión proteica o ante un patrón de inestabilidad de microsatélites, debe indicarse el posterior estudio genético de *MLH1*, *MSH2* o *MSH6* en ADN extraído de linfocitos de sangre periférica. Las familias que cumplen los criterios de Amsterdam con patrón de estabilidad de microsatélites¹² se valoran actualmente como cáncer de colon familiar tipo X y las recomendaciones de seguimiento se ajustan a una edad más tardía de presentación de los casos y la localización del tumor más frecuente en colon izquierdo.

De acuerdo con una secuencia adenoma-carcinoma acelerada existente en el síndrome de Lynch, el riesgo de cáncer de colon acumulado es del 80% y de tumor metacrónico, del 45%. El riesgo de neoplasia uterina es del 40% a lo largo de la vida para portadoras. Según el consenso de expertos, las medidas de prevención secundaria recomendadas al individuo y los familiares con riesgo deben consistir en colonoscopias (cada 1-2 años) desde los 25 años de edad (o 10 años antes del diagnóstico más joven en la familia) y anuales desde los 40 años, examen pélvico anual, ecografía transvaginal y aspirado endometrial desde los 25-35 años y en caso de antecedentes familiares de estas neoplasias, citología urinaria o gastroscopia cada 1-2 años a partir de los 30-35 años¹³. El estudio de colonoscopia cada 1-3 años¹⁴ en población de riesgo lo reduce en el 62% y la mortalidad por cáncer de colon, en el 65%, en los individuos estudiados; lo que aporta una ganancia de expectativa de vida estimada de 14 años (ajustada por calidad de vida), según un estudio controlado. La colectomía subtotal debe considerarse aun en ausencia de estudios comparativos que demuestren una mejoría en la supervivencia respecto a la endoscopia, y está indicada en casos de previsible incumplimiento del seguimiento, segunda neoplasia o más de un pólipo displásico de gran tamaño. La endoscopia rectal seguirá siendo necesaria ante un riesgo de neoplasia rectal del 12% a 12 años⁶. La cirugía profiláctica ginecológica debe valorarse en portadoras que han completado

su deseo de descendencia y sean tributarias de tratamiento quirúrgico abdominal¹⁵.

En resumen, la identificación de estos individuos y sus familias permite una valoración individualizada del riesgo de cáncer y, en consecuencia, recomendar estrategias de cribado y prevención, adecuadas al riesgo, que hayan demostrado su eficacia en disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer.

Teresa Ramón y Cajal Asensio
Consell Genètic. Servei de Oncologia Mèdica.
Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

Bibliografía

1. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1039-71.
2. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. Adopted on February 20, 1996. J Clin Oncol. 1996;14:1730-6; discussion 1737-40.
3. Sampson JR, Jones S, Dolwani S, Cheadle JP. MutYH (MYH) and colorectal cancer. Biochem Soc Trans. 2005;33:679-83.
4. Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. Gut. 2003;52:742-6.
5. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc. 2006;63:570-80.
6. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. J Clin Oncol. 2006;24:4642-60.
7. Van Duijvendijk P, Vasen HF, Bertario L, Bulow S, Kuijpers JH, Schouten WR, et al. Cumulative risk of developing polyps or malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. J Gastrointest Surg. 1999;3:325-30.
8. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med. 2000;342:1946-52.
9. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J, et al. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:39-45.
10. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. 2004;96:261-8.
11. Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA. 2005;293:1986-94.
12. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. JAMA. 2005;293:1979-85.
13. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC). J Med Genet. 2007;44:353-62.
14. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology. 1996;110:1020-7.
15. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. N Engl J Med. 2006;354:261-9.