

# Estrategias para el cribado del síndrome de Lynch

FRANCESC BALAGUER Y ANTONI CASTELLS

Servicio de Gastroenterología. IMDM. Hospital Clínic. Barcelona. España.

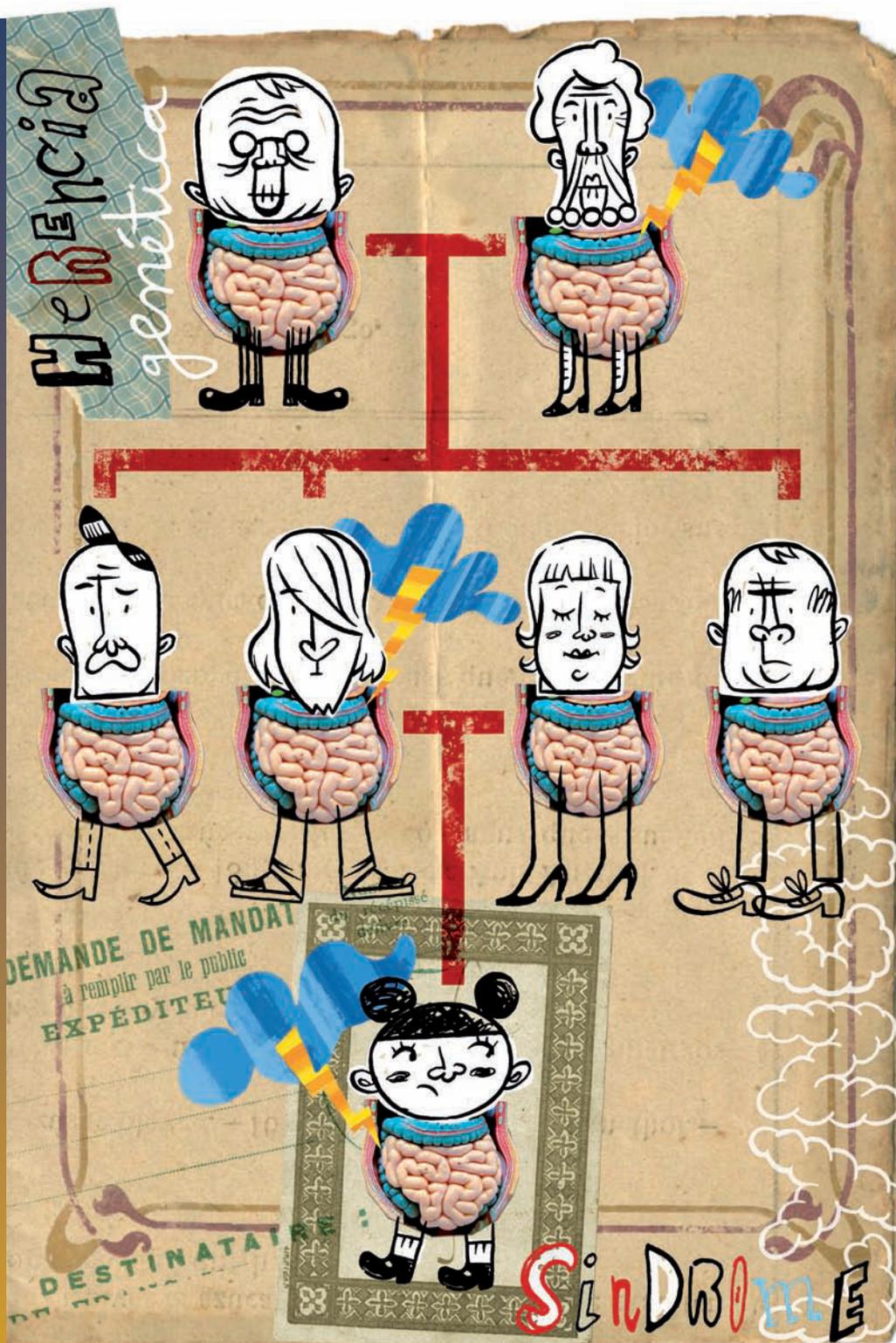
## Puntos clave

El síndrome de Lynch, causado por mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN, es la forma más frecuente de cáncer colorrectal hereditario y, dado que su fenotipo a menudo se solapa con el cáncer esporádico, su identificación en la práctica clínica es un reto.

El estudio de inestabilidad de microsatélites o inmunohistoquímica en el tejido tumoral, con selección previa de los pacientes según los criterios revisados de Bethesda, es una estrategia útil para la identificación de portadores de mutaciones en *MSH2* o *MLH1*.

El modelo predictivo  $PREMM_{1,2}$  es una herramienta útil y sencilla para valorar de modo objetivo la probabilidad de ser portador de mutaciones en los genes *MSH2* y *MLH1*, y podría ser de ayuda para guiar la estrategia posterior (análisis molecular o genético).

Los resultados de estos estudios deben repetirse y validarse en poblaciones diferentes antes de poder establecer la estrategia más adecuada.



Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, et al, for the Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:1986-94.

Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Prediction of *MLH1* and *MSH2* mutations in Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1469-78.

## Resumen

**Introducción:** El síndrome de Lynch, causado por mutaciones germinales en los genes reparadores del ácido desoxirribonucleico (ADN), es la forma más frecuente de cáncer colorrectal (CCR) hereditario. En la práctica clínica, la identificación de estos individuos es difícil y se basa en criterios clínicos y moleculares. Dada la baja sensibilidad de los criterios de Amsterdam, se establecieron los de Bethesda, con el fin de identificar a los pacientes con CCR a los que se debe realizar estudios moleculares en el tumor (inestabilidad de microsatélites [IMS]) como paso previo al estudio genético.

**Objetivos:** Evaluar la estrategia más efectiva para la detección de pacientes con mutación germinal en los genes *MSH2* y *MLH1*.

**Pacientes y métodos:** El estudio de Piñol et al incluye a pacientes con CCR reclutados en el seno de un estudio prospectivo, multicéntrico, de base poblacional realizado en España (EPICOLON), a los que se realizó inmunohistoquímica (*MSH2/MLH1*) y estudio de IMS, y posterior estudio genético, en los que mostraron alteración en una de estas técnicas. El estudio de Balmaña et al utiliza una cohorte de individuos en los que se realizó el análisis genético para *MSH2* y *MLH1* en Estados Unidos a partir de la historia personal y familiar.

**Resultados:** En el estudio de Piñol et al, se evaluó a 1.222 pacientes, de los cuales 287 (23,5%) cumplieron los criterios revisados de Bethesda. Noventa y un pacientes (7,4%) presentaron defectos de reparación del ADN. El análisis mutacional detectó mutación en 11 casos (0,9%), 7 en *MSH2* y 4 en *MLH1*. El estudio de IMS o inmunohistoquímica, con selección previa de los pacientes según los criterios revisados de Bethesda, fue la estrategia más efectiva (sensibilidad [S] 81,8%, especificidad [E] 97,8%, valor predictivo positivo [VPP] 25,7%) para la identificación de portadores de mutaciones. El estudio de Balmaña et al consiste en una cohorte original (898 individuos) y una de validación (1.016 individuos), en el que se diseña un modelo de regresión logística (PREMM<sub>1,2</sub>) a partir de los principales factores predictivos de mutación. Este modelo establece la probabilidad de ser portador de mutación con una S, E y VPP de 94, 29 y 19%, respectivamente, para un punto de corte de > 5%

**Conclusiones:** Tanto el uso de los criterios revisados de Bethesda, seguido de análisis de defectos de reparación del ADN, como el modelo predictivo PREMM<sub>1,2</sub>, son estrategias útiles para la selección de individuos a los que realizar el análisis genético de *MSH2* y *MLH1*.

## Comentario

El síndrome de Lynch, también llamado cáncer colorrectal (CCR) hereditario no polipósico (CCHNP), es la forma de CCR hereditario más frecuente (1-5%) de todos los CCR en función de la población estudiada. Las principales características del síndrome son el desarrollo de CCR a edad temprana (< 45 años), la presencia de múltiples CCR (sincrónicos o metacrónicos), predilección por el colon derecho, carcinogénesis acelerada y un riesgo elevado de desarrollar neoplasias extracolónicas (principalmente endometrio). La causa del síndrome de Lynch es la presencia de mutaciones en los genes reparadores del ácido desoxirribonucleico (ADN), principalmente *MSH2* y *MLH1*, que representan un 90% del total, pero también *MSH6* y, con menor frecuencia, *PMS2*<sup>1</sup>.

Uno de los principales retos en la práctica clínica es la identificación de los individuos portadores de mutación en los genes reparadores del ADN. La clave para el diagnóstico es el análisis genético, aunque al tratarse de un procedimiento complejo y caro, no se puede utilizar a escala poblacional. Dada la baja sensibilidad de los criterios de Amsterdam, se diseñaron los criterios de Bethesda, revisados recientemente, con el objetivo de identificar a pacientes con CCR en los que realizar el estudio molecular del tumor para identificar marcadores de deficiencia en la reparación del ADN (inestabilidad de microsatélites [IMS] o pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado por inmunohistoquímica [IHQ]) que sugieran la presencia de una mutación germinal.

Desde un punto de vista conceptual, hay 3 estrategias posibles para identificar a los pacientes con síndrome de Lynch: a) evaluación por criterios clínicos; b) evaluación por criterios moleculares (IMS y/o IHQ), y c) una combinación de éstos. Actualmente, no hay una estrategia única universalmente aceptada. Si bien hay consenso sobre la equivalencia de los criterios moleculares (IMS e IHQ), los criterios clínicos están sujetos a constante revisión. En este sentido, a parte de los criterios revisados de Bethesda, recientemente han aparecido diferentes modelos matemáticos predictivos para determinar el estado de portador de mutaciones en los genes reparadores del ADN, de forma similar a la estrategia actualmente utilizada en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario<sup>2,3</sup>. Éstos proporcionan la probabilidad de ser portador de una mutación germinal en los genes causantes de modo cuantitativo a partir de determinados factores clínicos.

Los estudios de Piñol et al<sup>4</sup> y Balmaña et al<sup>5</sup> tienen el objetivo común de averiguar la estrategia más efectiva para detectar a los individuos portadores de mutaciones en los 2 genes que más frecuentemente causan el síndrome de Lynch (*MSH2* y *MLH1*). El estudio de Piñol et al demuestra, en una serie prospectiva de base poblacional, que los criterios revisados de Bethesda, seguido del análisis molecular del tumor mediante IMS y/o IHQ, es una estrategia útil para la detección de los pacientes con mutación (valor predictivo positivo del 25%). Además, aporta evidencia sobre la equivalencia del estudio de inestabilidad de microsatélites y la inmunohistoquímica, por lo que se aconseja el uso de la inmunohistoquímica por su mayor sencillez y por aportar información sobre cuál es el gen mutado. Las principales limitaciones de este estudio son el escaso número de pacientes con mutación, y el hecho de tan sólo haber realizado estudio genético en los pacientes con deficiencia del sistema de reparación del ADN.

El estudio de Balmaña et al utiliza un modelo matemático para la predicción de mutaciones germinales en *MSH2* y *MLH1*. La particularidad de este estudio es que no es de base poblacional, sino que se trata de una cohorte de individuos a los que se les ha realizado el análisis genético a partir de su historia personal y familiar, incluidos pacientes con CCR e individuos a riesgo sin esta neoplasia. Sobre una cohorte inicial de 1.219 individuos, se determinaron los factores predictivos de mutación, entre los cuales los más importantes eran la presencia de  $\geq 2$  CCR o el diagnóstico de cáncer de endometrio en el caso índice, el número de familiares de primer grado con CCR o endometrio, y la edad al diagnóstico. El modelo PREMM<sub>1,2</sub>, accesible en internet en un formato autorrellenable y sencillo (<http://www.dfc.org/premm>), se validó en una segunda cohorte de 1.016 individuos. Los resultados del estudio muestran que una estimación del riesgo de portador de  $\geq 10\%$  tiene una sensibilidad mayor a los criterios de Amsterdam, Bethesda e

incluso otros modelos predictivos, con una mayor capacidad discriminante. Las principales limitaciones del estudio son la ausencia de datos moleculares del tumor y la no inclusión de mutaciones en el gen *MSH6*.

En conclusión, aunque no disponemos todavía de la estrategia perfecta para la detección de los individuos con mutaciones en los genes causantes del síndrome de Lynch, parece que la combinación de los criterios revisados de Bethesda con el estudio molecular del tumor es una aproximación útil. Además, la utilización de modelos predictivos podría cambiar el panorama actual, dado que la manera en que se estima el riesgo (cuantificación) podría ser decisiva para la toma de decisiones médicas, dependiendo de factores como el acceso a estudios moleculares y genéticos, los recursos económicos y la disponibilidad de tejido tumoral. Con mucha probabilidad, en los próximos años asistiremos al establecimiento definitivo de la estrategia para la identificación de los pacientes con síndrome de Lynch.

## Bibliografía



1. Gruber SB. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing. *Gastroenterology*. 2006;130:577-87.
2. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:2751-63.
3. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1479-87.
4. Piñol 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.
5. Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1469-78.