



## ONCOLOGÍA DIGESTIVA

# Oncología digestiva: genética del cáncer colorrectal

Francesc Balaguer Prunés

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Barcelona, España

### PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal hereditario;  
Poliposis adenomatosa familiar;  
Pólipo serrado;  
Poliposis serrada;  
Síndrome de Lynch;  
Síndrome de poliposis hiperplásica

**Resumen** El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en los países desarrollados, y hasta un 5% de los todos casos ocurre en el contexto de un síndrome hereditario. Estas formas hereditarias demandan en muchas ocasiones un alto grado de sospecha para su diagnóstico y requieren de un manejo específico y especializado. Además, el diagnóstico del CCR hereditario tiene importantes consecuencias no sólo para el paciente, para el que existen medidas de prevención altamente efectivas, sino también para los familiares, que pueden ser portadores de la misma condición. Los avances más significativos en el campo del CCR hereditario se han producido en la caracterización del síndrome del poliposis serrada y en el diagnóstico y manejo de los pacientes con síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Hereditary colorectal cancer;  
Familial adenomatous polyposis;  
Serrated polyp;  
Serrated polyposis;  
Lynch syndrome;  
Hyperplastic polyposis

### Gastrointestinal oncology: the genetics of colorectal cancer

**Abstract** Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies in developed countries, and up to 5% of all cases occur in the context of a hereditary syndrome. These hereditary forms often require a high degree of suspicion for diagnosis, as well as specific and specialized management. In addition, a diagnosis of hereditary CRC has major consequences not only for the patient, for whom there are highly effective prevention measures, but also for relatives, who may be carriers of the same condition. The most significant advances in the field of hereditary CRC have occurred in the characterization of serrated polyposis syndrome and in the diagnosis and management of patients with Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Síndrome de poliposis serrada

Los pólipos hiperplásicos en el colon se han considerado tradicionalmente lesiones benignas sin riesgo de malignización. Sin embargo, hoy sabemos que los pólipos hiperplásicos son tan sólo una parte del espectro de los llamados pólipos serrados, que incluyen diferentes subtipos de lesiones con una característica histológica común, la apariencia "en dientes de sierra", con potencial de transformación a CCR a través de la llamada "vía serrada"<sup>1,2</sup>. Durante la última década, ha habido un cambio en el paradigma que consideraba a los adenomas como los únicos precursores de CCR, y tanto los clínicos como los patólogos están aunando esfuerzos en el diagnóstico y caracterización de estas lesiones.

El síndrome de poliposis hiperplásica (actualmente llamado síndrome de poliposis serrada [SPS]) es una condición caracterizada por la presencia de pólipos serrados (pólipo hiperplásico/pólipo o adenoma serrado sésil/ adenoma serrado tradicional) múltiples y/ o grandes, que predispone al desarrollo de CCR<sup>3-5</sup>. De acuerdo con la última revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el SPS se define como: a) presencia de al menos 5 pólipos serrados proximales al colon sigmoides, siendo 2 de ellos  $\geq$  10 mm de diámetro, o b) cualquier número de pólipos serrados proximales al colon sigmoides en un individuo con antecedentes familiares de primer grado de SPS, o c)  $>$  30 pólipos serrados de cualquier tamaño distribuidos a lo largo de todo el colon. Aunque arbitraria, esta definición ha sido de gran utilidad para estandarizar el diagnóstico clínico y llevar a cabo estudios de investigación.

El SPS es una entidad de reciente descripción para la cual existen todavía múltiples incógnitas, principalmente en relación con una posible causa genética, la historia natural y su fenotipo clínico y molecular. Pese a que se ha descrito un aumento del riesgo de CCR, la magnitud de este riesgo y la historia natural de la enfermedad no están adecuadamente descritas.

Este año se han presentado los resultados de 3 estudios con el objetivo común de caracterizar clínicamente a los pacientes con SPS. El primero, realizado en el contexto del estudio multicéntrico español EPIPOLIP, coordinado por el Dr. Rodrigo Jover, incluyó a 32 pacientes con SPS<sup>6</sup>. La edad media  $\pm$  desviación estándar fue de  $53 \pm 5,7$  años, con un alto porcentaje de hábito tabáquico (66%). Un 18,8% de los pacientes desarrolló CCR al diagnóstico o en el seguimiento, principalmente en el colon distal (recto-sigma). En un 47% de los casos existían antecedentes de CCR en la familia. En relación con el fenotipo clínico, la mayoría de pacientes presentó  $>$  20 pólipos (mediana 25, rango 7-128), con al menos uno mayor de 10 mm (68,8%), y hasta un 29% presentaba adenomas/ pólipos serrados sésiles concomitantes a los pólipos hiperplásicos. En este estudio se analizó la presencia de mutaciones somáticas en *BRAF* y *KRAS* (características de la vía serrada) en 178 pólipos correspondientes a 10 pacientes, y se hallaron mutaciones en 123 de ellos (69%). En este estudio, un 68,8% de los pacientes presentaba adenomas convencionales, con una mediana de 2 adenomas por paciente (rango 0-24).

Los otros 2 estudios, realizados por el grupo del Dr. Francis M. Giardello en Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Estados Unidos<sup>7,8</sup>, analizaron la incidencia

de CCR y otras neoplasias en 44 pacientes con SPS en relación con la población general, así como la historia natural de la enfermedad. El riesgo relativo (RR) de CCR en pacientes con SPS fue de 76,9 (intervalo de confianza [IC] del 95% 9,3-277,8), similar en hombres (RR = 73,1; IC del 95% 1,9-407,1) y mujeres (RR = 81,2; IC del 95% 2,1-452,3). El riesgo acumulado de CCR a lo largo de la vida fue  $>$  55% con una edad media de 56,7 (+16,1) años. La edad media de presentación fue de 52,5 (+11,9) años y en esta serie, en 2/42 (5%) casos existían antecedentes familiares de SPS. Ninguno de los pacientes presentó pólipos en el tracto digestivo superior. Al diagnóstico, el 60% de los pacientes presentó pólipos premalignos (adenoma serrado sésil o adenoma convencional) y en esta serie sólo 3 pacientes presentaron CCR (7%). De los 44 pacientes, 11 (25%) se sometieron a una resección quirúrgica del colon y todos ellos presentaron pólipos en el remanente colorrectal durante el seguimiento.

En conclusión, estos estudios muestran que el SPS se asocia a un riesgo elevado de CCR (20-50%) a lo largo de la vida, la edad de aparición es en la quinta década de la vida y su fenotipo polipósico se caracteriza por la presencia de pólipos serrados y adenomas convencionales de forma concomitante, con ausencia de afectación gastroduodenal. El riesgo de CCR en los familiares de pacientes con SPS parece estar aumentado, aunque tan sólo en algunos casos existen antecedentes familiares de SPS. En relación con el manejo, sobre la base de estos estudios y la evidencia previa<sup>3</sup>, se recomienda la realización de colonoscopias cada 1-2 años en pacientes con SPS, considerando la resección quirúrgica (colectomía abdominal total con preservación rectal) en los casos en que no se pueda realizar un control adecuado endoscópicamente. En los pacientes operados, es necesaria la vigilancia del remanente rectal.

## Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch (SL, antes denominado cáncer colorrectal hereditario no polipósico) es la forma más frecuente de CCR hereditario y es causante del 1-3% de todos los casos de CCR<sup>9,10</sup>. La causa de este síndrome es una mutación germinal en uno de los llamados genes reparadores del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). El malfuncionamiento de este sistema ocasiona la acumulación de errores durante la replicación del ADN, que tienden a ocurrir con mayor frecuencia en las secuencias repetitivas del ADN (microsatélites), donde la ADN polimerasa es menos fiable. El SL se caracteriza por una predisposición al desarrollo de diferentes tumores, principalmente CCR (riesgo acumulado del 40-80%) y cáncer de endometrio (40-60%), habitualmente a edades jóvenes de la vida<sup>10</sup>. Aunque el espectro de tumores es más amplio (estómago, vías urinarias, ovario, intestino delgado, piel, sistema nervioso central), éstos son mucho menos frecuentes (riesgo acumulado  $<$  10%). Los tumores de los pacientes con SL presentan unas alteraciones moleculares características, como son la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado (detectable por inmunohistoquímica) y la presencia de inestabilidad de microsatélites (que se traduce en la acumulación de errores en la replicación del ADN a consecuencia de la deficiencia

en el sistema de reparación)<sup>9,11</sup>. Es importante tener en cuenta que hasta un 15% de todos los CCR puede presentar inestabilidad de microsatélites o pérdida de expresión de MLH1/ PMS2 debido a la silenciación somática de *MLH1* secundaria a la metilación de la región promotora de este gen<sup>12</sup>. Este fenómeno ocurre frecuentemente en pacientes de edad avanzada sin antecedentes familiares de CCR y no se trata de una condición hereditaria.

El diagnóstico del SL supone un reto en la práctica clínica, principalmente porque en muchas ocasiones se requiere un alto grado de sospecha para llegar a un diagnóstico. Esto, unido a la falta de conocimiento del síndrome por una proporción significativa de los profesionales implicados en el manejo de los pacientes con CCR, y la habitual falta de recogida de la historia familiar<sup>13</sup>, hacen que este síndrome permanezca infradiagnosticado. Así, una de las estrategias más aceptadas es el uso de unos criterios clínicos para seleccionar a los pacientes con CCR con mayor probabilidad de ser portadores de una mutación (criterios revisados de Bethesda)<sup>9</sup> y analizar la presencia de deficiencia del sistema de reparación del ADN en el tumor de éstos (inmunohistoquímica para MLH/ MSH2/ MSH6/ PMS2 y/ o inestabilidad de microsatélites). En el caso de detectar alteración del sistema de reparación del ADN, estaría indicado realizar el estudio genético en línea germinal (sangre) del gen correspondiente a la proteína perdida. Sin embargo, hay autores que sugieren que debería realizarse inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras del ADN en todos los pacientes con CCR (estrategia universal) dada la baja sensibilidad de los criterios clínicos<sup>14,15</sup>.

Este año se han presentado varios estudios interesantes en relación con la estrategia diagnóstica del SL, las características de los pacientes con sospecha de SL en los que no se detecta una mutación germinal, las características del cáncer gástrico y la prevalencia de alteración del sistema de reparación del ADN en pacientes con adenomas avanzados.

El grupo del Dr. Rodrigo Jover, en el contexto del proyecto EPICOLON, presentó los datos de un estudio en el que se compararon las 2 estrategias más utilizadas para el diagnóstico del SL: inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras del ADN universal frente al uso de los criterios revisados de Bethesda<sup>16</sup>. Para ello se usaron los datos de 1.874 pacientes con CCR recogidos en el contexto de los estudios EPICOLON I y II en los que se había realizado inmunohistoquímica para MLH1/ MSH2/ MSH6/ PMS2 en el tumor. En los pacientes con pérdida de expresión de alguna de las proteínas, se realizó el estudio genético germinal. Siguiendo la estrategia universal, se detectaron 147 pacientes con alteración del sistema de reparación del ADN (7,8%) y en 11 de ellos se halló una mutación germinal en alguno de los genes reparadores del ADN (6 MSH2, 4 MLH1, 1 MSH6). Siguiendo los criterios revisados de Bethesda (positivos en 439 de 1.874 pacientes, 23,4%), se detectaron 50 pacientes con alteración del sistema de reparación del ADN, incluidos los 11 con mutación germinal detectados con la estrategia universal. Uno de los hallazgos más interesantes del estudio es que la estrategia universal detectó 40 pacientes con alteración del sistema de reparación (excluidos los casos con metilación de *MLH1*) en los que no se detectó una mutación germinal (considerados probables SL [PSL]), mientras que la estrategia de los criterios de Bethesda sólo detectó 20 pa-

cientes con estas características. El coste por mutación encontrada fue de 16.109 € y 43.114 € para los criterios revisados de Bethesda y estrategia universal, respectivamente. Por tanto, aunque las 2 estrategias tienen la misma precisión para el diagnóstico de los pacientes con SL, la estrategia universal detecta más casos en los que existe sospecha de este síndrome pero no se detecta una mutación germinal, a expensas de un mayor coste.

En relación con los pacientes con sospecha de SL (pérdida de expresión de MSH2, MSH6, PMS2, o MLH1 no asociado a hipermetilación del promotor de este gen), el grupo del Dr. Jover presentó otro estudio en el que se realizó una caracterización clínica de estos pacientes<sup>17</sup>. Para ello se usaron los pacientes incluidos en los proyectos EPICOLON I y II (n = 2.248) y se compararon las características clínicas de los siguientes grupos: SL (n = 16), PSL (n = 47) y CCR esporádico (n = 2.185). En comparación con los pacientes con SL, los pacientes con PSL tuvieron menor historia familiar de CCR (el 56,3 frente al 23,4% p = 0,02) u otras neoplasias asociadas al SL (el 68,8 frente al 36,2% p = 0,04), y menor historia personal de estas neoplasias (el 37,5 frente al 10,6% p = 0,02), sin existir diferencias en cuanto a la edad, sexo, estadio TNM, características anatomopatológicas del tumor o historia personal de CCR. En comparación con el CCR esporádico, los pacientes con PSL eran más jóvenes al diagnóstico (72 [64-78] frente a 66 [57-74]; p < 0,001) y presentaron más historia personal (el 2,8 frente al 10,6% p = 0,01) y familiar (el 22,1 frente al 36,2% p = 0,03) de otras neoplasias asociadas al SL, sin existir diferencias en cuanto a sexo o antecedentes personal o familiar de CCR. Este estudio pone de manifiesto que los pacientes con PSL comparten características, aunque menos penetrantes, con los pacientes con SL, sugiriendo que probablemente se trate de un grupo heterogéneo que incluya casos esporádicos y hereditarios. Hacen falta más estudios destinados a comprender la alteración molecular de estos pacientes para poder realizar un adecuado consejo genético.

Otra área de interés en el diagnóstico del SL es la posibilidad de realizar el diagnóstico basándonos en el estudio de paciente con adenomas, antes del desarrollo del CCR. Pese a que está descrita la presencia de alteración del sistema de reparación en los adenomas de pacientes con SL, su frecuencia y su utilidad como cribado de este síndrome no están bien estudiadas<sup>18</sup>. Este año se presentó un trabajo en el que se analizaron 985 adenomas con displasia de alto grado obtenidos de un laboratorio comercial mediante inmunohistoquímica para MLH1/ MSH/ MSH6/ PMS2<sup>19</sup>. Se consideraron como SL los casos con pérdida de MSH2, MSH6 o PMS2, y los casos con pérdida de MLH1 asociados a alguna característica sugestiva de SL (edad < 50 años, 2 familiares de primer o segundo grado con CCR o historia personal de CCR o neoplasia asociada < 50). El resto de casos de pérdida de MLH1 se atribuyeron a metilación del promotor de este gen. De los 898 adenomas con DAG analizados, 27 (3%) fueron diagnosticados de SL (5 MLH1, 15 MSH2, 3 MSH6, 4 PMS2). En comparación con los pacientes con inmunohistoquímica normal, los pacientes con SL eran más jóvenes (65 frente a 56 años; p < 0,05) y los pólipos estaban localizados con más frecuencia en el colon derecho (el 26,9 frente al 59,2% p < 0,05). Es interesante destacar que la mayoría de pacientes con sospecha de SL eran mayores de 50 años. En 39 pacientes

(4,3%) se detectó pérdida de expresión de MLH1 atribuible a metilación. Estos casos se asociaron a edad avanzada (edad media 74 años) y un predominio del sexo femenino (78%). Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que el análisis del sistema de reparación del ADN en adenomas con displasia de alto grado podría constituir una estrategia de cribado alternativa, con la potencial ventaja de prevenir la progresión a CCR en el paciente índice.

Pese a que el cáncer gástrico forma parte del espectro de neoplasias del SL, todavía existe controversia sobre si éste se asocia a las lesiones premalignas gástricas convencionales. Por esta razón, no existe consenso sobre la necesidad/beneficio de las estrategias de cribado y vigilancia de este tumor en el SL. Este año, el grupo holandés del Dr. Hans F. Vasen<sup>20</sup> presentó los resultados de un estudio destinado a describir las características del cáncer gástrico en pacientes con SL. Para ello, se analizaron los tumores de 27 pacientes correspondientes a 51 familias describiendo la histología y la presencia de alteración del sistema de reparación del ADN (pérdida de MLH1/MSH2/MSH6 en el 33, el 63 y el 3% respectivamente). La edad media  $\pm$  desviación estándar fue de  $55 \pm 13,7$  años y la localización del tumor fue la siguiente: antro (11%), incisura (4%), cuerpo (48%) y cardias (18%). Cinco (18%) de los tumores eran indiferenciados, mientras que 22 (82%) eran adenocarcinomas bien (9%), moderada (27%) o mal diferenciados (59%). El tipo histológico fue: tipo intestinal (6; 35%), tipo difuso (4; 23%) y tipo mixto (7; 41%). En los 13 pacientes en los que el tejido normal gástrico peritumoral pudo ser analizado, en 5 (38%) se observó metaplasia intestinal y gastritis atrófica en 2 (15%), distribuidas de forma homogénea en los diferentes tipos histológicos. Los resultados de este estudio muestran que el cáncer gástrico en pacientes con SL muestra características histopatológicas similares al cáncer esporádico, en el que la metaplasia gástrica es un evento precoz y frecuente. Este estudio sugiere que los pacientes con SL se podrían beneficiar de estrategias de cribado de lesiones gástricas premalignas. Sin embargo, hacen falta estudios prospectivos que evalúen la eficacia de estas estrategias en la prevención del cáncer gástrico.

El cribado y vigilancia de CCR mediante colonoscopias cada 1-2 años en pacientes con SL ha demostrado disminuir la mortalidad por CCR<sup>21</sup>. Sin embargo, y pese a un seguimiento adecuado, hasta un 20% de pacientes a 10 años desarrolla un CCR<sup>22</sup>. Este hecho se atribuye principalmente a 2 hechos: la falta de detección de lesiones planas en el colon mediante colonoscopia y un crecimiento rápido de los tumores. En relación con esta problemática, este año se presentaron los resultados preliminares de un estudio con el objetivo de describir la frecuencia de lesiones planas en pacientes con SL<sup>23</sup>. Para ello, tras un período de formación de los endoscopistas de un centro de tercer nivel sobre la detección, clasificación y tratamiento de lesiones planas en el colon, se evaluó la presencia de estas lesiones en un grupo de pacientes con SL (n = 49, detección de 41 adenomas) en comparación con un grupo de riesgo medio (n = 2.267, detección de 1.138 adenomas) durante el período 2007-2010. Un análisis de regresión logística ajustado por edad y sexo mostró que los adenomas de los pacientes con SL son más frecuentemente planos que los del grupo control, especialmente en el colon derecho (OR: 7,1; p < 0,001). La pre-

valencia de displasia de alto grado/cáncer precoz (T1) fue similar en ambos grupos (el 9,8 frente al 9,6%, pero estas lesiones fueron significativamente más planas en pacientes con SL que en el grupo control (el 75 frente al 18,3% p = 0,03). Los resultados preliminares de este estudio muestran que los adenomas planos en el SL son frecuentes, especialmente en el colon derecho. Es necesaria una adecuada experiencia en la detección y el manejo de estas lesiones por parte de los endoscopistas para mejorar la prevención del CCR en estos pacientes de riesgo alto.

## Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un síndrome hereditario autosómico dominante caracterizado por el desarrollo de múltiples adenomas en el colon. En su forma clásica, caracterizada por la presencia de cientos de adenomas, la penetrancia de esta enfermedad es del 100% de modo que todos los pacientes desarrollan un CCR antes de los 45 años si no se realiza una colectomía. En su forma atenuada (20-100 pólipos), la penetrancia no es completa y en algunos casos no es necesaria la colectomía si se puede realizar un correcto manejo endoscópico. En cualquier caso, las opciones quirúrgicas más aceptadas en los 2 casos son la colectomía abdominal total con anastomosis ileo-rectal y la proctocolectomía total con reservorio ileal. La primera opción suele reservarse para casos de PAF atenuada sin afectación rectal, mientras que la segunda suele ser de elección en los casos de PAF clásica<sup>24</sup>.

Se ha descrito el desarrollo de adenomas y cáncer en el reservorio ileal de pacientes con PAF, motivo por el cual se recomienda la vigilancia del reservorio. Sin embargo, la evidencia al respecto es limitada<sup>25</sup>. Este año se presentaron los datos de un estudio que incluyó una cohorte de 117 pacientes con PAF portadores de reservorio ileal (período 1972-2007) con el objetivo de describir la incidencia y la progresión de las lesiones neoplásicas en esta localización<sup>26</sup>. La edad media fue de 26 años (rango 4-60), 52 (44%) de sexo masculino. El tipo de reservorio era predominantemente en J (88,9% de los pacientes), con un seguimiento medio de 125 meses (rango, 25-423). Se biopsiaron pólipos indicativos de ser neoplásicos en 33 pacientes con el siguiente resultado: displasia de grado bajo (n = 30), pólipo no displásico (n = 2) y adenocarcinoma (n = 1). No se detectó displasia de alto grado en ningún paciente y los pólipos con displasia de bajo grado fueron predominantemente tubulares. El tiempo medio de desarrollo de displasia fue de 149 meses (rango, 15-405) y el único adenocarcinoma detectado apareció a los 284 meses (23 años). El riesgo de displasia a los 10, 20 y 25 años fue del 17, el 45 y el 69% respectivamente. En conclusión, en pacientes con PAF portadores de reservorio ileal el riesgo de displasia aumenta de forma significativa con el tiempo, aunque el desarrollo de adenocarcinoma es poco frecuente. Por tanto, es necesario vigilar el reservorio de estos pacientes, especialmente a largo plazo.

La manifestación extracolónica más frecuente en los pacientes con PAF son los adenomas duodenales<sup>24</sup>. Un grupo significativo de pacientes desarrolla adenomas sobre la papila (adenomas ampulares) y el tratamiento de estas lesiones es controvertido, aunque la ampulectomía endoscópica

es la opción más aceptada dada la alta morbilidad de la cirugía<sup>24</sup>. Este año se presentó un estudio destinado a definir la morbilidad asociada a este procedimiento y el seguimiento a largo plazo de pacientes con PAF sometidos a ampulectomía<sup>27</sup>. Para ello, se revisó de forma retrospectiva la historia de 26 pacientes con PAF (9 hombres, 17 mujeres) sometidos a ampulectomía endoscópica en 2 centros de tercer nivel (2000-2010). La edad media  $\pm$  desviación estándar al momento de la ampulectomía fue de  $38,9 \pm 13,7$  años, la mayoría con una poliposis duodenal moderada (estadio II de Spigelman en el 77% de los casos). No hubo mortalidad asociada y las complicaciones fueron las siguientes: pancreatitis aguda (19%), dolor abdominal (4%) y hemorragia (4%). Todos los pacientes con pancreatitis aguda presentaron buena evolución clínica posterior y la colocación de una prótesis se asoció a una menor, aunque no significativa, incidencia de pancreatitis (el 33 frente al 15%;  $p = \text{NS}$ ). El tamaño medio de los adenomas fue de  $1,03 \pm 0,6$  cm y un 12% presentaba displasia de grado alto. El seguimiento medio fue de 30,5 meses (rango 1-117 meses) y de los 24 pacientes con seguimiento disponible, 7 de ellos (29%) presentaron recurrencia después de la ampulectomía (de media a los 22 meses, rango 11-57). De éstos, uno de ellos requirió una intervención de Whipple por poliposis duodenal severa y el resto fue controlado endoscópicamente. La presencia de márgenes positivos en la pieza de ampulectomía endoscópica no se correlacionó con la recurrencia. Por tanto, sobre la base de este estudio, los autores concluyen que la ampulectomía endoscópica es una opción segura y efectiva en pacientes con PAF y adenomas ampulares. Sin embargo, el riesgo de recurrencia es del 30% por lo que es necesario realizar vigilancia endoscópica.

## Conclusiones

El SPS se caracteriza por la presencia de múltiples y/o grandes pólipos serrados en el colon y se asocia a un riesgo aumentado de CCR (20-50%) a lo largo de la vida.

Es frecuente la presencia concomitante de adenomas convencionales colónicos en los pacientes con SPS aunque no está descrita la existencia de pólipos gastroduodenales.

El riesgo de CCR en los familiares de pacientes con SPS parece estar aumentado, aunque sólo en algunos casos existen antecedentes familiares de SPS.

En relación con el cribado poblacional del SL, los criterios revisados de Bethesda y la realización de inmunohistoquímica universal tienen la misma eficacia para detectar pacientes portadores de mutación en los genes reparadores del ADN. Sin embargo, la estrategia universal detecta más casos en los que existe la sospecha de SL pero el estudio mutacional es negativo.

Los pacientes con PSL (pérdida de expresión de MSH2/MSH6/ PMS2 o pérdida de MLH1 no asociada a metilación, sin mutación germinal detectada en el análisis genético) comparten características, aunque menos penetrantes, con los pacientes con SL, sugiriendo que se trata de un grupo heterogéneo que incluye casos esporádicos y hereditarios.

El análisis de los adenomas con displasia de alto grado mediante inmunohistoquímica para MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 podría constituir una alternativa a los criterios clíni-

cos o la estrategia universal, con la potencial ventaja de prevenir la aparición de un CCR en el caso índice.

El cáncer gástrico en el SL Lynch comparte las mismas características histopatológicas y lesiones premalignas que el cáncer gástrico esporádico. Hacen falta estudios prospectivos que evalúen la eficacia de las estrategias de cribado de esta neoplasia.

Los adenomas planos se observan con mayor frecuencia en pacientes con SL que en individuos de riesgo medio (OR: 7,1), principalmente en el colon proximal. Es necesaria una adecuada experiencia en la detección y tratamiento endoscópico de estas lesiones en pacientes con este síndrome.

En pacientes con PAF portadores de un reservorio ileal el riesgo de displasia en el reservorio aumenta de forma significativa con el tiempo, por lo que es necesaria la vigilancia de éste.

La ampulectomía en casos de adenomas ampulares en pacientes con PAF es un procedimiento seguro y eficaz, aunque existe un 30% de recurrencia y, por tanto, es necesario realizar seguimiento endoscópico.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Balaguer F, Castells A. Hyperplastic polyps: are they completely innocent? *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2011;7:42-9.
- O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:947-68, viii.
- Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, Van Leerdam M, Van Noesel CJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut.* 2010;59:1094-100.
- Boparai KS, Feitsma JB, Lemmens V, Van Os TA, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut.* 2010;59:1222-5.
- Fashid A, Houlihan PS, Petersen GM, Giardiello FM, Hamilton SR. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology.* 2000;119:323-32.
- Sánchez-Fortuny C, Guarinos C, Pérez-Carbonell L, Alenda C, Paya A, Rojas E, et al. Clinical and molecular features of the hyperplastic polyposis syndrome. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1.
- Edelstein DL, Axilbund JE, Hyland L, Romans K, Cruz-Correa MR, Giardiello FM. High risk of colorectal cancer in hyperplastic polyposis. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1.
- Edelstein DL, Axilbund JE, Hyland L, Romans K, Cruz-Correa MR, Giardiello FM. The natural history of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1.
- 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.
- Lynch HT, Boland CR, Gong G, Shaw TG, Lynch PM, Fodde R, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:390-402.
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sdransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on

- Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58:5248-57.
12. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, Kim CY, Roche PC, Burgart LJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res.* 1998;58:3455-60.
  13. Grover S, Stoffel EM, Bussone L, Tschogl E, Syngal S. Physician assessment of family cancer history and referral for genetic evaluation in colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:813-9.
  14. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2197e1-7.
  15. Lindor NM, Pabe 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.
  16. Perez-Carbonell L, Guarinos C, Rodriguez-Soler M, Sanchez-Fortuny C, Sempere-Pobles L, Ruiz-Ponte C, et al. Comparison between universal immunohistochemistry for mismatch repair proteins vs revised Bethesda guidelines in the detection of patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1.
  17. Rodriguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, Ruiz-Ponte C, Brea A, Castillejo A, et al. Differential features of colorectal cancer in patients with probable non-sporadic mismatch repair deficiency without germline mutation. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1.
  18. Fino MS, Mino-Kenudson M, Wildemore BM, Ganguly A, Batten J, Sperduti I, et al. Deficient DNA mismatch repair is common in Lynch syndrome-associated colorectal adenomas. *J Mol Diagn.* 2009;11:238-47.
  19. Pedston M, Lash RH. High yield of Lynch syndrome screening in pre-cancerous colorectal polyps: a study of 898 patients. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1.
  20. Capelle L, Den Hoed CM, Van Grieken NC, Meijer GA, Kuipers EJ, Vasen HF. Gastric cancer in Lynch syndrome: is surveillance justified? *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1.
  21. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2000;118:829-34.
  22. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut.* 2011;60:950-7.
  23. Gulikers S, Bondagh E, Vanlingen Y, Gomez-Garcia E, Vasen HF, Masclee A, et al. High prevalence of nonpolypoid colorectal neoplasms in patients with Lynch syndrome: potential implications for surveillance strategies. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1.
  24. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008;57:704-13.
  25. Friederich P, De Jong AE, Mathus-Vliegen LM, Dekker E, Krieken HH, Dees J, et al. Risk of developing adenomas and carcinomas in the ileal pouch in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1237-42.
  26. Pendlimari R, Dozois EJ, Wang JY, Leonard D, McKenna MC, Cima RR, et al. Long-term risk of neoplastic change in ileal pouches created for familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1.
  27. Jang E, Zukerberg LR, Odze RD, Gala M, Kelsey PB, Forcione DG, et al. The efficacy of endoscopic ampullectomy in familial adenomatous polyposis syndrome. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1.