



## ONCOLOGÍA DIGESTIVA

# Genética del cáncer colorrectal

Francesc Balaguer

*Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España*

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)*

### PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal hereditario;  
Síndrome de Lynch;  
Síndrome de poliposis hiperplásica;  
Poliposis serrada;  
Pólipo serrado;  
Poliposis adenomatosa familiar;  
*POLE*;  
*POLD1*

**Resumen** Hasta un 5% de todos los casos de cáncer colorrectal (CCR) se debe a un síndrome hereditario conocido. Estas formas hereditarias demandan, en muchas ocasiones, un alto grado de sospecha para su diagnóstico y requieren un manejo específico y especializado. Además, el diagnóstico del CCR hereditario tiene importantes consecuencias no solo 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 el diagnóstico y caracterización de estos síndromes y en el descubrimiento de nuevos genes responsables.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Hereditary colorectal cancer;  
Lynch syndrome;  
Hyperplastic polyposis syndrome;  
Serrated polyposis;  
Serrated polyp;  
Familial adenomatous polyposis;  
*POLE*;  
*POLD1*

### Genetics of colorectal cancer

**Abstract** Up to 5% of all cases of colorectal cancer (CRC) are due to a known hereditary syndrome. These hereditary forms often require a high degree of suspicion for their diagnosis and specific and specialized management. Moreover, a diagnosis of hereditary CRC has important consequences, not only for patients-for whom highly effective preventive measures are available-, but also for their relatives, who may be carriers of the same condition. The most significant advances in the field of hereditary CRC have been produced in the diagnosis and characterization of these syndromes and in the discovery of new causative genes.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores más frecuentes en nuestro medio. Hasta un 5% de todos los casos de CCR se debe a un síndrome hereditario conocido. Estas formas hereditarias demandan, en muchas ocasiones, un alto grado de sospecha para su diagnóstico y requieren un manejo específico y especializado. Además, el diagnóstico del CCR hereditario tiene importantes consecuencias no solo 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 el diagnóstico y caracterización de estos síndromes, y en el descubrimiento de nuevos genes responsables. A continuación se revisan las comunicaciones más relevantes referentes al CCR hereditario presentadas en el Congreso Anual de la *American Gastroenterological Association* (AGA) celebrado en Orlando en mayo de 2013.

## Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch (SL) es la forma más frecuente de CCR hereditario y es responsable del 1-3% de todos los casos de CCR<sup>1,2</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>2</sup>. A pesar de que el espectro de tumores es más amplio (estómago, vías urinarias, ovario, intestino delgado, piel, sistema nervioso central), estos 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 (IMS) (que traduce la acumulación de errores en la replicación del ADN a consecuencia de la deficiencia en el sistema de reparación)<sup>1,3</sup>. Es importante tener en cuenta que hasta un 10-15% de todos los CCR pueden presentar IMS o pérdida de expresión de *MLH1*/*PMS2* debido a la silenciamiento somático de *MLH1* secundaria a la metilación de la región promotora de este gen<sup>4</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>5</sup>, hacen que este síndrome permanezca infradiagnosticado<sup>1,6</sup>. Recientemente, un estu-

dio ha evaluado diferentes estrategias diagnósticas para detectar pacientes con CCR portadores de mutación germinal utilizando 3 series de base poblacional internacionales (EPICOLON, Ohio y Helsinki)<sup>7</sup>. Los resultados de este estudio demuestran que si no se utiliza la estrategia de cribado en el tumor mediante el estudio del sistema de reparación del ADN (inmunohistoquímica y/o estudio del IMS) en todos los pacientes con CCR, un porcentaje significativo de pacientes con SL permanece sin diagnosticar y, por tanto, debería recomendarse la realización de la llamada estrategia universal para la identificación de este síndrome. Según los resultados de este estudio, si los recursos son limitados, el cribado molecular en pacientes con CCR diagnosticado antes de los 70 años y en pacientes > 70 años que cumplan al menos 1 de los criterios revisados de Bethesda podría ser una alternativa aceptable<sup>7,9</sup>.

El diagnóstico del SL permite aplicar medidas preventivas centradas principalmente en el CCR y el endometrio/ovario en las mujeres. La estrategia de prevención en el caso del CCR consiste en la realización de colonoscopias de cribado cada 1-2 años a partir de los 20-25 años<sup>10</sup>. Esta estrategia ha demostrado disminuir la mortalidad por CCR de forma significativa. En el caso de aparición de un CCR, dado el alto riesgo de aparición de un CCR metacrónico en el seguimiento, se recomienda la realización de una colectomía total con anastomosis ileorrectal, especialmente en pacientes jóvenes<sup>11</sup>.

Este año se han presentado varios estudios interesantes en relación con la estrategia diagnóstica del SL y la prevalencia de algunos tumores raros como los tumores del intestino delgado.

## Estrategia universal para el diagnóstico del síndrome de Lynch

La demostración de que la estrategia universal mediante la realización de estudio del sistema de reparación del ADN en todo paciente con CCR aumenta la sensibilidad para la detección del SL ha motivado la instauración de este estudio en muchos centros<sup>7</sup>. El hallazgo de alteración del sistema de reparación del ADN (pérdida de expresión de alguna proteína o presencia de IMS), debería motivar un adecuado consejo genético en centros especializados. Sin embargo se desconoce el impacto de la aplicación de la estrategia universal y la interpretación de los resultados por médicos no expertos. Por ello, Matloff et al<sup>12</sup> presentaron un estudio con el principal objetivo de describir el grado de conocimiento del estudio mediante inmunohistoquímica de *MLH1*/*MSH2*/*MSH6*/*PMS2* y la respuesta a un resultado patológico en médicos atendiendo pacientes con CCR de forma regular. Para ello, los médicos que habían recibido un resultado del estudio del tumor desde 2009 realizaron una encuesta *online* (41 gastroenterólogos, 25 cirujanos y oncólogos que enviaron muestras al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Mount Sinai). Los médicos se clasificaron en “positivos” si habían recibido algún informe del tumor, y “control” si nunca habían recibido un informe. Un total de 30 médicos realizaron la encuesta: 13 gastroenterólogos (7 control, 6 positivos), 13 cirujanos (4 control, 9 positivos) y 4 oncólogos (todos controles). De los médicos “positivos”,

un 33% nunca había recibido un informe patológico (pérdida de expresión proteica). De los 30 médicos encuestados, solo 5 (17%) recomendarían un estudio genético para el diagnóstico del SL; 8 (27%) recomendarían una derivación para consejo genético; 16 (53%) informarían ellos mismos del resultado, y 16 (53%) ampliarían la historia familiar. Las conclusiones de este estudio es que entre los médicos que reciben informes de inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras del ADN, la actitud es muy variable. En general se desconoce la realización de esta prueba, y en muchas ocasiones un resultado patológico pasa desapercibido o genera actitudes muy diferentes. Por tanto, para que la estrategia universal sea la más efectiva, es preciso que se establezcan protocolos y circuitos de diagnóstico, se aumente el conocimiento de la prueba y su interpretación, y se mejore la respuesta ante un resultado patológico.

### Diagnóstico diferencial de los tumores con deficiencia de *MLH1*

Hasta un 10-15% de todos los CCR presentan pérdida de expresión de *MLH1/PMS2*. Esta situación clínica se puede deber a 3 situaciones diferentes: a) SL debido a una mutación germinal en el gen *MLH1*; b) CCR esporádico asociado a IMS debido a la hipermetilación somática del promotor de *MLH1* y por tanto su silenciación, y c) probable SL (PSL) en las situaciones en las que no se detecta metilación somática de *MLH1* ni mutación germinal en este gen. Las mutaciones en el gen *BRAF* se han usado para diferenciar las 2 primeras situaciones, como un predictor negativo de mutación germinal (la presencia de mutación somática en *BRAF* descarta una mutación germinal en *MLH1* con una sensibilidad > 98%). Se ha propuesto que el análisis de la metilación del promotor de *MLH1* podría ser de utilidad para este propósito; sin embargo, su papel es todavía incierto. Moreira et al<sup>13</sup> presentaron un estudio en el que se evaluó el estado de metilación de *MLH1* por pirosecuenciación y su papel en el diagnóstico diferencial de pacientes con CCR con pérdida de expresión de las proteínas *MLH1/PMS2*. Para ello, los autores analizaron 145 CRC de los siguientes grupos: SL (n = 19), CCR esporádico con IMS (n = 37), PSL (n = 60) y un grupo control de tumores con estabilidad de microsátélites (MSS, n = 29). El resultado más interesante de este estudio es que se detectó hipermetilación de *MLH1* en 4/19 (21%) de los pacientes con SL, 35/37 (94,6%) de los CCR esporádicos con IMS y 43/60 (71,6%) de los PSL. La sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de mutación germinal en *MLH1* (SL) fueron del 100 y el 38,1% utilizando análisis de *BRAF*, del 78,9 y el 80,4% para el estudio de la metilación de *MLH1*, y del 78,9 y el 82,4% con la combinación de ambas técnicas. Otro resultado interesante consistió en que los pacientes con PSL con metilación somática del promotor de *MLH1* presentaban a menudo menor historia familiar que los pacientes sin metilación (el 35,2 frente al 9,3%; p < 0,04), sugiriendo que la metilación podría ayudar a discriminar los pacientes con PSL con mayor riesgo familiar. Por tanto, este estudio pone de manifiesto que hasta un 20% de los pacientes con SL muestra metilación somática de *MLH1* y, por tanto, la determinación de este evento molecular en el tumor es una herramienta específica pero menos sensible que el

análisis de *BRAF* para el diagnóstico LS en un CRC con pérdida de expresión de la proteína de *MLH1/PMS2*. Sin embargo, el estudio de metilación somática podría tener utilidad en la valoración del riesgo familiar en pacientes con PSL.

### Prevalencia de tumores de intestino delgado en el síndrome de Lynch

La probabilidad de desarrollar un tumor de intestino delgado en individuos con SL es de cerca del 4-5%<sup>2,14</sup>. Dada su baja incidencia y la dificultad en explorar el intestino delgado, el cribado de tumores en intestino delgado no se ha recomendado de forma sistemática<sup>14</sup>. Sin embargo, no hay evidencia sólida en cuanto a la prevalencia de tumores de intestino delgado en estos pacientes. Haanstra et al<sup>15</sup> presentaron un estudio prospectivo multicéntrico con el objetivo principal de establecer la prevalencia de tumores en intestino delgado en pacientes con SL mediante la realización de cápsula endoscópica. Se incluyeron 193 pacientes, a los que tras preparación intestinal se les realizó una cápsula endoscópica. En el caso de lesión significativa se realizó una enteroscopia guiada con balón para obtener histología. La edad media de los pacientes fue de 50 años (rango, 35-70), con la siguiente distribución por gen mutado: *MLH1*, 49; *MSH2*, 64; *MSH6*, 74; *PMS2*, 3; *Epcam*, 3. En un 5% de las exploraciones no se visualizó el ciego. Se detectó neoplasia de intestino delgado en 2 pacientes: un adenocarcinoma (TisNOMx) y un adenoma, los 2 localizados en duodeno. En otro paciente, un cáncer de duodeno (T2NOMx) fue diagnosticado 6 meses después de una cápsula endoscópica negativa. Todas las lesiones estaban al alcance de un gastroduodenoscopia convencional. Los 3 pacientes no tenían historia familiar de tumores en intestino delgado.

Por tanto, según este estudio multicéntrico, la prevalencia de tumores de intestino delgado en paciente con SL es del 1,5%. Todos los tumores observados ocurrieron en duodeno, accesibles por tanto con un endoscopia convencional. Estos datos sugieren que en los pacientes con SL, el cribado de tumores de intestino delgado se podría realizar con un gastroduodenoscopia convencional, sin la necesidad de realizar cápsula endoscópica. La periodicidad y edad de inicio de estas exploraciones se desconoce.

### Síndrome de poliposis serrada

Tradicionalmente, los pólipos hiperplásicos en el colon se han considerado lesiones benignas sin riesgo de malignización. Sin embargo, hoy sabemos que los pólipos hiperplásicos son tan solo una parte del espectro de los llamados pólipos serrados (PS), 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>16-18</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. Así, los PS se clasifican en pólipos hiperplásicos (PH), adenoma o pólipo serrado sésil (ASS) y adenoma serrado

tradicional (AST). Los PS considerados de riesgo son los de localización proximal al sigma, los  $\geq 10$  mm y los que presentan displasia asociada (ASS con displasia o AST)<sup>19,20</sup>.

El síndrome de poliposis serrada (SPS) (antes llamado síndrome de poliposis hiperplásica) es una condición caracterizada por la presencia de PS múltiples y/o grandes, que predispone al desarrollo de CCR<sup>21-24</sup>. De acuerdo con la última revisión de la OMS, el SPS se define como: a) presencia de al menos 5 PS proximales al colon sigmoides, siendo 2 de ellos  $\geq 10$  mm de diámetro, o b) cualquier número de PS proximales al colon sigmoides en un individuo con antecedentes familiares de primer grado de SPS, o c)  $> 20$  PS de cualquier tamaño distribuidos a lo largo de todo el colon. Aunque arbitraria, esta definición está siendo de gran utilidad para estandarizar el diagnóstico clínico y llevar a cabo estudios de investigación.

Clínicamente, el SPS es una entidad heterogénea. La distribución por sexos es similar y la edad mediana al diagnóstico es de 44-62 años (rango, 10-90). Típicamente, los PS suelen estar distribuidos por todo el colon, pese a que se ha descrito un fenotipo proximal que se caracteriza por múltiples PS  $> 1$  cm en el colon proximal, y un fenotipo distal que se caracteriza por múltiples PS en el recto-sigma de pequeño tamaño. Los pacientes con SPS presentan con frecuencia adenomas sincrónicos<sup>21,23,24</sup>. El riesgo de CCR es desconocido, aunque los estudios de casos retrospectivos sugieren un riesgo de aumento del orden del 20-50%<sup>21,23,25</sup>. Un estudio retrospectivo describió un riesgo acumulado del 7% a los 5 años durante el seguimiento<sup>21</sup>. Los familiares de primer grado de los pacientes con SPS tienen un riesgo aumentado de CCR<sup>22</sup> y el síndrome parece no asociarse a otras neoplasias extracolónicas<sup>26</sup>. En relación con el manejo clínico, el tratamiento quirúrgico se considera indicado cuando el número o tamaño de los pólipos hace imposible el seguimiento endoscópico, siendo la colectomía total la cirugía recomendada, con posterior vigilancia del remanente rectal. En los casos en que se decide seguimiento endoscópico se deben resear todos los pólipos  $> 3-5$  mm, pese a que no hay evidencia al respecto<sup>19</sup>.

El SPS es una entidad de reciente descripción para la cual existen todavía múltiples incógnitas, principalmente en relación con el diagnóstico, su posible causa genética, su historia natural, y el fenotipo clínico y molecular. Este año se presentaron estudios interesantes en relación con su caracterización clínica y la vigilancia endoscópica.

### Caracterización clinicopatológica del síndrome de poliposis serrada

Carballal et al<sup>27</sup> presentaron las características de una serie de pacientes con SPS diagnosticados en un centro de tercer nivel durante el período 2005-2012 (n = 52). La edad media al diagnóstico fue de 55,9 (rango, 21-69) años y 33 (63,5%) eran varones. Treinta y cinco (67,3%) tenían una historia previa de tabaquismo. Dieciocho (34,6%) pacientes se derivaron desde el programa institucional de cribado de CCR basado en la prueba de sangre oculta en heces, por el hallazgo de un SPS en la colonoscopia debido a una prueba en heces positiva. La media del tiempo de seguimiento fue de 22 meses. El número medio de PS y adenomas por paciente

fue de 22 (desviación estándar [DE] = 22,6) y 4,8 (DE = 7,6), respectivamente. La mayoría de pacientes (78,8%) tenía al menos 1 adenoma sincrónico. La frecuencia de ASS, PH y AST fue del 30,3, 69,5 y 0,2%, respectivamente. Tan solo se detectó displasia en 46/1.418 (3,2%) PS. En total, 11 (21,2%) pacientes desarrollaron CCR: 4 antes del diagnóstico de SPS, 5 en el momento de la colonoscopia diagnóstica y 2 pacientes durante el seguimiento. El número de ASS proximales al colon sigmoides se asoció con el desarrollo de CRC (media: 11,5 frente a 2,6; p = 0,05). En general, 35 (67,3%) pacientes fueron tratados por vía endoscópica y 17 (32,7%) fueron sometidos a cirugía, ya sea por poliposis florida (n = 11) o CCR (n = 6). Dieciocho (34,6%) tenían antecedentes familiares de CCR, pero solo 2/18 (12,5%) eran familiares de primer grado  $< 50$  años. Este estudio pone de manifiesto que los pacientes con SPS se asocian a un riesgo elevado de desarrollar CCR, siendo la presencia de múltiples ASS proximales un factor de riesgo. Es importante resaltar que, según este estudio, los programas de cribado institucional de CCR basados en la prueba de sangre oculta en heces inmunológica juegan un papel importante en el diagnóstico del SPS<sup>28</sup>. La calidad asociada a la colonoscopia de cribado es probable que juegue un papel importante en el elevado porcentaje de pacientes provenientes de estos programas.

### Vigilancia endoscópica en pacientes con síndrome de poliposis serrada

Pese a que hay evidencia de que el SPS es una entidad asociada a un aumento del riesgo de CCR, no hay un protocolo uniforme de resección de los pólipos e intervalos de vigilancia. Se ha sugerido que la realización de colonoscopias de vigilancia de forma anual podría ser una estrategia segura, sin existir evidencia sólida al respecto. Parry et al<sup>29</sup> presentaron un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia de un programa de vigilancia endoscópica en un centro de tercer nivel. Para ello evaluaron a 101 pacientes con SPS por criterios de la OMS. De los 101 pacientes, 27 fueron diagnosticados de CCR en la presentación inicial (edad media 58 años, 18 mujeres, rango 22-80 años), 14 en el colon proximal y 13 en el colon distal. Durante una mediana de seguimiento de 9 años (rango, 1-11 años) a partir de 2000 con un intervalo promedio de 15 meses entre colonoscopias, 2 pacientes desarrollaron CCR metacrónico: uno identificado en la pieza de colectomía profiláctica y otro 19 años después del CCR inicial y 30 meses después de la anterior colonoscopia. De 69 pacientes con pólipos sin CCR (edad media 52 años, 41 mujeres, rango 19-82 años) seguidos por una media de 6 años (rango 1 a 12 años) con un intervalo medio de 17 meses entre colonoscopias, ninguno desarrolló CRC a pesar de que 63 pacientes tienen una poliposis pancolónica. Los resultados de este estudio sugieren que el control endoscópico precoz en pacientes con SPS es viable, y que los adenomas convencionales y los PS se pueden manejar de forma endoscópica, realizando vigilancia anual en un centro con experiencia. Estos resultados, junto a los del estudio de Carballal, sugieren que los pacientes con SPS deben ser remitidos a centros con experiencia en el manejo de este síndrome.

## Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una forma hereditaria de CCR que se caracteriza por el desarrollo de múltiples adenomas en colon y recto (> 100 en su variante clásica; > 10-20 en su variante atenuada) con un riesgo elevado de CCR (100% en su forma clásica)<sup>30</sup>. La causa suele ser mutaciones germinales en los genes *APC* o *MUTYH* (conocida también por poliposis asociada a *MUTYH*). Dentro de las manifestaciones extracolónicas se encuentran la poliposis gástrica (habitualmente por pólipos de glándulas fúndicas sin potencial premaligno), la poliposis duodenal (siendo una de las principales causas de mortalidad hoy en día por el riesgo de cáncer de duodeno), los tumores desmoides<sup>31</sup> y la neoplasia de tiroides, entre otras.

## Cáncer gástrico en pacientes con poliposis adenomatosa familiar

Pese a que la poliposis gástrica es muy frecuente en pacientes con PAF, el cáncer gástrico es un tumor raro en los países occidentales (1%). El principal reto en ocasiones es diferenciar los adenomas antrales, con potencial de malignización, de los pólipos de glándulas fúndicas, que en ocasiones tapijan todo el estómago. Un grupo japonés presentó el pronóstico de los pólipos gástricos en una serie grande de pacientes con PAF (n = 142) sometidos a gastroduodenoscopia entre 1997 y 2011<sup>32</sup>. Los pacientes eran 52 varones (65%) y 28 mujeres (35%), con una edad media en el momento de realización de la gastroduodenoscopia de 40 años. La mediana de seguimiento fue de 6,5 años (rango, 0-13,9 años). Se detectaron pólipos de glándulas fúndicas en 54 pacientes (68%), 15 (19%) pacientes presentaron adenomas gástricos y 12 (15%) con 22 lesiones diagnosticadas de cáncer gástrico. En 7 de los 12 casos con cáncer gástrico, este apareció en el seno de adenomas gástricos durante el seguimiento. En el 85% de los pacientes de la serie se había realizado una colectomía total, con una media de 16 años (rango, 5,8-33) entre la colectomía y la aparición de cáncer gástrico. En los pacientes con cáncer gástrico, la endoscopia previa se había realizado en 1 año (67%) o 1,5 años (33%). En esta serie, en 9 de los 12 pacientes con cáncer gástrico, el cáncer se pudo tratar endoscópicamente, mientras que en 3 casos fue necesaria la realización de una gastrectomía. En 4 de los 12 pacientes apareció un cáncer gástrico metacrónico en el seguimiento, todos tratados endoscópicamente. Ningún paciente murió de cáncer gástrico. Este estudio pone de manifiesto varios aspectos importantes. El primero es que el cáncer gástrico es una complicación rara en los pacientes con PAF. Hay que tener en cuenta que la incidencia de cáncer gástrico en países occidentales es menor que en Oriente y, por tanto, la frecuencia reportada en este estudio no se puede extrapolar en nuestro medio. En segundo lugar, en manos expertas, el cáncer gástrico puede ser tratado de forma endoscópica en estos pacientes realizando un cribado adecuado. En conclusión, los pólipos gástricos con aspecto adenomatoso, especialmente los localizados en el antro, deberían ser biopsiados/extirpados para su confirmación anatomopatológica, siempre teniendo en cuenta que el riesgo de malignización es bajo.

## Caracterización de las lesiones duodenales en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar

Una de las manifestaciones extracolónicas más frecuentes en pacientes con PAF es la aparición de pólipos duodenales, especialmente periampulares<sup>33</sup>. En estos pacientes, el riesgo de cáncer duodenal a lo largo de la vida es de alrededor del 8%, con una estrecha relación con la clasificación endoscópica de Spigelman<sup>33</sup>. En pacientes con estadios precoces (0-II), con escasos adenomas de pequeño tamaño sin displasia de alto grado, el riesgo es muy bajo. En cambio, los estadios avanzados (III-IV) se asocian a un riesgo elevado de desarrollo de cáncer duodenal. Una situación habitual es la presencia de pólipos en la ampula, en la que la toma de biopsias o la extirpación puede ser técnicamente compleja o asociarse a complicaciones. Por tanto es importante diferenciar entre tejido adenomatoso frente a no adenomatoso en esta región. Pittayanon et al<sup>34</sup> presentaron un estudio piloto en el que se comparó la luz blanca con alta definición (HWE) con el *narrow band imaging* (NBI) asociado a endomicroscopia confocal con sonda (pCLE) para la diferenciación de tejido adenomatoso en pacientes con PAF con lesiones periampulares y pólipos duodenales. Para ello se analizaron 12 pacientes con PAF y lesiones duodenales, realizando primero la exploración con HWE, seguido de NBI-pCLE. Después se obtuvieron biopsias de todas las lesiones estudiadas. Se establecieron patrones de normalidad y adenoma para cada una de las técnicas. Se analizaron 19 pólipos duodenales (tamaño medio 5,5 ± 3,6) y 10 lesiones ampulares (tamaño medio 9 ± 6,5). Tras excluir dos pólipos por falta de material para histología, se analizó un total de 27 lesiones. La histología detectó adenomas en 21 lesiones (9 en ampula y 12 pólipos duodenales), mientras que 6 lesiones no eran adenoma (2 en ampula y 4 pólipos duodenales). La HWE no predijo la presencia de adenoma en 15 lesiones (56%; 8 pólipos duodenales; 7 en ampula). Globalmente, el uso de NBI-pCLE permitió diferenciar adenoma frente a no adenoma con mayor precisión que HWE (el 70,4 frente al 44,4%; p = 0,003), especialmente en los pólipos duodenales, pero no en las lesiones ampulares. Por tanto, este estudio pone de manifiesto, respecto al uso de NBI asociado a endomicroscopia confocal, que pese a que ofrece mayor precisión diagnóstica que la luz blanca para la predicción de adenomas en pacientes con PAF y lesiones duodenales, todavía es necesaria la toma de biopsias para obtener un estudio histológico y guiar nuestra actitud clínica.

## Nuevos síndromes de predisposición hereditaria al cáncer colorrectal: *POLE* y *POLD1*

El CCR hereditario debido a mutaciones en genes conocidos (SL, PAF, poliposis asociada a *MUTYH*, etc.) explica aproximadamente el 5% de todos los casos de CCR. Sin embargo hay pacientes que presentan características clínicas que sugieren un origen hereditario, como la multiplicidad de tumores, el inicio temprano y los antecedentes familiares de la enfermedad, pero en los que no identificamos mutaciones en los genes conocidos de predisposición al CRC. El

uso de tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) ha supuesto el inicio de una revolución con el descubrimiento de nuevos genes de predisposición hereditaria al CCR con herencia mendeliana. Ian Tomlinson, del Wellcome Trust Centre for Human Genetics (Universidad de Oxford), presentó nuevos datos en relación con el descubrimiento reciente de mutaciones germinales en los genes *POLE* y *POLD1*<sup>35</sup> por parte de su grupo. En un estudio publicado en febrero de este año<sup>36</sup>, el grupo del Dr. Tomlinson buscó nuevos genes de predisposición de alta penetrancia en una serie de casos y familias con decenas de adenomas colorrectales y carcinomas mediante NGS, seguido por el análisis de asociación de varios miles de casos y controles. En algunas familias se detectaron mutaciones germinales patogénicas en 2 genes relacionados, *POLE* y *POLD1*, que codifican las polimerasas principales implicadas en la replicación del ADN. Las mutaciones más comunes, *POLE p.Leu424Val* y *POLD1 p.Ser478Asn*, se encuentran en sitios análogos en los dominios de corrección de las proteínas y se predice que obstaculizan la corrección de apareamientos de bases que se producen durante la replicación del ADN. De acuerdo con esta predicción, las 2 mutaciones humanas causan un fenotipo mutador en levaduras y en los tumores de los pacientes con estas mutaciones. Esto se manifiesta como una tendencia a presentar todo tipo de mutaciones, especialmente transversiones G:C > T:A. Los portadores de mutaciones germinales en *POLE* y *POLD1* presentan un fenotipo variable, con inicio precoz de múltiples adenomas y CRC, habiéndose observado un posible aumento de riesgo de cáncer de endometrio en portadores de mutaciones en *POLD1*. El grupo del Dr. Tomlinson ha propuesto denominar a este nuevo síndrome PPAP (*Polymerase Proofreading-Associated Polyposis*), recomendando el análisis de mutaciones en estos genes en cualquier familia con fenotipo de SL o PAF atenuada sin mutación detectada en los genes causantes de estos síndromes. Estos autores se aventuran a recomendar un cribado y vigilancia similar a pacientes con SL, en espera de más estudios al respecto. Resultados no publicados de este grupo analizando mutaciones somáticas en estos genes sugieren que: *a)* hay mutaciones somáticas en *POLE* en el 5-10% de las mujeres con cáncer de endometrio; *b)* hay mutaciones prevalentes (*hot spots*) compartidas entre CCR y cáncer de endometrio; *c)* hay una correlación clinicopatológica y molecular, y *d)* el aminoácido afectado por la mutación afecta al fenotipo mutador. Por el contrario, las mutaciones somáticas en *POLD1* son muy raras en el CCR y el cáncer de endometrio. En resumen, estos estudios han permitido el descubrimiento de una nueva forma hereditaria de predisposición al CCR. Son necesarios estudios epidemiológicos para definir con precisión el fenotipo de los pacientes con mutaciones germinales en *POLE* y *POLD1*, y establecer una estrategia preventiva adecuada.

## Conclusiones

- La estrategia más efectiva para diagnosticar el SL es la realización de inmunohistoquímica o estudio de IMS en todos los casos de CCR (llamada estrategia universal).
- La aplicación de la estrategia universal para el diagnóstico del SL debe ir acompañada de la creación de protoco-

los y circuitos de derivación a centros especializados, dada la falta de una respuesta homogénea por parte de los médicos responsables del manejo del CCR.

- Hasta un 20% de los CCR de pacientes con SL pueden presentar metilación somática del promotor de *MLH1*. Por tanto, la detección de metilación de *MLH1* en el tumor no descarta este síndrome y no puede ser usado como predictor negativo de mutaciones germinales.
- La prevalencia de tumores en intestino delgado en pacientes con SL en un estudio multicéntrico con cápsula endoscópica es del 1,5%.
- La mayoría de los tumores de intestino delgado en pacientes con SL ocurren en el duodeno proximal y, por tanto, son accesibles a un gastroduodenoscopia convencional.
- El SPS es una forma de alto riesgo de CCR. El número de ASS proximales es un factor asociado al desarrollo de CCR, de modo que puede ser interesante para identificar a los pacientes con mayor riesgo.
- Los programas de cribado poblacional de CCR basado en la prueba de sangre inmunológica en heces son muy importantes para el diagnóstico de pacientes con SPS asintomáticos.
- La vigilancia endoscópica anual en pacientes con SPS parece una actitud segura en centros especializados.
- El cáncer gástrico en pacientes con PAF es una complicación infrecuente, aunque posible.
- Las mutaciones germinales en los genes *POLE* y *POLD1* constituyen una nueva forma de CCR hereditario, que se caracteriza por el desarrollo de múltiples adenomas y CCR a edades jóvenes, junto con un aumento del riesgo de cáncer de endometrio en el caso de *POLD1*.

## Financiación

Instituto de Salud Carlos III (PI10/00384), Ministerio de Sanidad. Cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Unión Europea, "Una manera de hacer Europa". CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas) está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky 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.
4. 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.
  5. Grover S, Stoffel EM, Bussone L, Tschögl 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.
  6. Pérez Segura P, Balaguer F. Need for coordinated, multidisciplinary care in the Spanish population at elevated risk of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:129-33.
  7. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, De la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA.* 2012;308:1555-65.
  8. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2197.e1-7.
  9. 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.
  10. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2000;118:829-34.
  11. 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.
  12. Matloff JL, Shah B, Polydorides AD, Jandorf L, Martínez C, Lucas AL, et al. Physician response to reflex immunohistochemical testing for microsatellite instability in colorectal cancers. *Gastroenterology.* 2013;144:S26.
  13. Moreira L, Muñoz J, Cuatrecasas M, Quintanilla I, Leoz ML, Carballal S, et al. Somatic MLH1 promoter hypermethylation is a frequent event in Lynch syndrome colorectal cancers. *Gastroenterology.* 2013;144:S25.
  14. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013;62:812-23.
  15. Haanstra JF, Al-Toma A, Dekker E, Cats A, Nagengast F, Van Leerdam ME, et al. Prevalence of small bowel neoplasia in Lynch syndrome as assessed by capsule endoscopy. *Gastroenterology.* 2013;144:S25-6.
  16. Balaguer F, Castells A. Hyperplastic polyps: are they completely innocent? *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2011;7:42-9.
  17. O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:947-68, viii.
  18. Carballal S, Moreira L, Balaguer F. Serrated polyps and serrated polyposis syndrome. *Cir Esp.* 2013;91:141-8.
  19. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1315-29; quiz 1314.
  20. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2012;143:844-57.
  21. 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.
  22. Boparai KS, Reitsma 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.
  23. Rashid A, Houlihan PS, Booker S, Petersen GM, Giardiello FM, Hamilton SR. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology.* 2000;119:323-32.
  24. Guarinos C, Sánchez-Fortún C, Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Egoavil C, Juárez M, et al. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:705-11; quiz e46.
  25. Ferrández A, Samowitz W, DiSario JA, Burt RW. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2012-8.
  26. Hazewinkel Y, Reitsma JB, Nagengast FM, Vasen HF, Van Os TA, Van Leerdam ME, et al. Extracolonic cancer risk in patients with serrated polyposis syndrome and their first-degree relatives. *Fam Cancer.* 2013. [Epub ahead of print].
  27. Carballal S, Moreira L, Pellise M, Rodríguez-Alcalde D, Cuatrecasas M, Fernández P, et al. Clinicopathological characterization of serrated polyposis syndrome. *Gastroenterology.* 2013; 144:S395.
  28. Moreira L, Pellise M, Carballal S, Bessa X, Ocana T, Serradesanferm A, et al. High prevalence of serrated polyposis syndrome in FIT-based colorectal cancer screening programmes. *Gut.* 2013;62:476-7.
  29. Parry S, Woodall S, Arnold J, Willdridge G, Walsh MD, Buchanan DD, et al. Serrated polyposis syndrome: monitored colonoscopic surveillance in a tertiary setting is safe. *Gastroenterology.* 2013;144:S95.
  30. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; on behalf of the EGWG. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013. [Epub ahead of print].
  31. Galletto P, Leoz ML, Castells A, Balaguer F. Intraabdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterol Hepatol.* 2013. [Epub ahead of print].
  32. Nakamura K, Nonaka S, Nakajima T, Yachida T, Kinjo Y, Abe S, et al. Clinical outcomes of gastric polyps and neoplasms detected in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S395.
  33. 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.
  34. Pittayanon R, Rerknimitr R, Khemnark S, Imraporn B, Wisedopas N, Kullavanijaya P. Differentiation between adenoma and non-adenoma in FAP patients with ampullary lesion and duodenal polyps by magnifying NBI and probe-based confocal LASER endomicroscopy: a pilot study. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S393.
  35. Tomlinson I. A new Mendelian colorectal cancer predisposition syndrome caused by germline mutations in the proofreading domains of DNA polymerases epsilon and delta. *Gastroenterology.* 2013;144:S161-2.
  36. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, Domingo E, Jones AM, Broderick P, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet.* 2013;45:136-44.