

DOCUMENTO DE
CONSENSO EN CÁNCER
DE COLON HEREDITARIO NO
POLIPÓSICO (CCHNP)

1.- ¿QUÉ ES EL CÁNCER DE COLON FAMILIAR?

El cáncer familiar colorrectal es la presencia de tumores de colon en varias personas emparentadas de primer o segundo grado sin seguir un patrón mendeliano. En la etiología del cáncer familiar pueden influir tanto factores genéticos (genes de baja susceptibilidad) como ambientales. Representan aproximadamente entre el 15 y el 20% de todos los tumores de colon.

2.- ¿QUÉ ES EL CÁNCER DE COLON HEREDITARIO?

El cáncer hereditario es el que se desarrolla sobre una base de predisposición genética, es decir la presencia de una mutación en la línea germinal que predispone al individuo a una mayor susceptibilidad para desarrollar un determinado tumor. Representan aproximadamente un 5-10% de todos los tumores colorrectales.

La base principal para llegar al diagnóstico de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer colorrectal es la recogida de una completa historia familiar. El objetivo es identificar las siguientes características que sugieren un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer colorrectal: edad precoz al diagnóstico; múltiples familiares afectados del mismo tipo de cáncer o asociados entre ellos; transmisión vertical de la enfermedad; presencia de otras anomalías, benignas y/o malignas, que se engloban dentro de un síndrome conocido.

La mayoría de los síndromes hereditarios con predisposición al cáncer colorrectal obedecen a un patrón de transmisión de herencia autosómica dominante. No obstante la penetrancia de algunos de estos genes es incompleta y, algunos individuos portadores de la mutación no padecen cáncer, por lo que en familias pequeñas puede dar la sensación que hubiera saltos generacionales. Sólo unos pocos síndromes infrecuentes obedecen al modelo hereditario recesivo. En este modelo los portadores de un solo alelo no desarrollan la enfermedad y pueden pasar varias generaciones sin ningún miembro afecto.

Los dos principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer colorrectal son el cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP), que engloba alrededor del 5% de todos los tumores colorrectales, y la poliposis familiar adenomatosa (PFA), con un prevalencia alrededor del 1%. En este documento nos centraremos en las características y manejo clínico del CCHNP.

3.- ¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS CLÍNICOS PARA IDENTIFICAR LOS SUJETOS A RIESGO DE CCHNP?

Criterios de Ámsterdam I

Al menos tres familiares con confirmación histológica de cáncer colorrectal:

- Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
- Al menos uno de los familiares afectados de cáncer colorrectal debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años.
- La Poliposis Adenomatosa Familiar debe haberse excluido.

Criterios de Amsterdam II

Al menos tres familiares afectados de cáncer asociado con CCHNP (colorrectal, endometrio, estómago, ovario, uréter o pelvis renal, cerebral, intestino delgado, vía biliar o piel [tumores sebáceos]):

- Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
- Al menos uno de los familiares con cáncer asociado a CCHNP debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años.
- La Poliposis Adenomatosa Familiar debe haberse excluido.
- Los tumores deben ser confirmados cuando sea posible.

4.- ¿EN QUÉ CRITERIOS ES RECOMENDABLE INICIAR EL ESTUDIO A TRAVÉS DEL ANÁLISIS DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (RER)?

Se recomienda iniciar el estudio molecular de CCHNP mediante una combinación de RER e inmunohistoquímica de MLH1 y MSH2 especialmente en aquellos individuos que cumplen alguno de los últimos 4 criterios de Bethesda, y el tumor está disponible. En las familias que cumplen criterios de Amsterdam el estudio del RER complementa el análisis genético, pudiéndose realizar previo al análisis genético si el tumor está disponible, aunque según la American Gastroenterology Association (AGA), se puede considerar iniciar directamente el estudio mediante el análisis genético en aquellos individuos que cumplen alguno de los 3 primeros criterios de Bethesda o cuando el tumor no está disponible.

Criterios de Bethesda

1. Individuos con cáncer en familias que cumplan criterios de Ámsterdam.
2. Individuos con dos tumores relacionados con CCHNP, incluyendo cáncer colorrectal sincrónico y metacrónico o cánceres extracolónicos asociados.
3. Individuos con cáncer colorrectal y un pariente de primer grado con cáncer colorrectal y/o tumores extracolónicos relacionados con CCHNP y/o un adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticados antes de los 45 años, y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
4. Individuos con cáncer colorrectal o cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 45 años.
5. Individuos con cáncer colorrectal derecho con formas histológicas poco diferenciadas (sólido/cribiforme) diagnosticado antes de los 45 años.
6. Individuos con cáncer colorrectal con células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años.
7. Individuos con adenomas diagnosticados antes de los 45 años.

5.- ¿CUÁLES SON LAS TÉCNICAS DE SCREENING MOLECULAR EN EL SÍNDROME DE CCHNP? ¿QUÉ GENES ESTÁN INDICADOS A ESTUDIAR Y MEDIANTE QUÉ TÉCNICAS?

1. Técnicas de Screening Molecular:

- **Inestabilidad de microsatélites** en ADN tumoral extraído de parafina.
Marcadores:
-Bat26
-set de 5 marcadores recomendado por el NCI: el panel de Bethesda (BAT26, BAT25, D2S123, D5S346 y D17S250). Mediante estos marcadores se determina si los tumores presentan inestabilidad alta, baja o son estables. Algunos autores indican que el uso de BAT26 es suficiente, sin embargo existen datos contradictorios a este respecto; y por este motivo para otros autores es necesaria la utilización de más microsatélites.
- **Inmunohistoquímica** en el bloque tumoral conservado en parafina. Esta técnica se puede realizar antes o después del análisis de inestabilidad o prescindir de ella. La utilidad de esta técnica es contradictoria por los posibles falsos negativos y positivos a que da lugar y a los problemas técnicos de interpretación de los anticuerpos que se utilizan. Dirige el estudio hacia una determinada proteína. Se utilizan anticuerpos anti-MLH1, anti-MSH2 y anti-MSH6 (la utilización de este último no está generalizada).

2. Detección de mutaciones en la línea germinal

Se realiza en aquellos pacientes cuyo tumor ha presentado inestabilidad de microsatélites. Actualmente se estudian los genes reparadores MLH1 y MSH2 que abarcan aproximadamente el 60% de los casos de CCHNP. El resto de los casos se explicarían por alteraciones en otros genes reparadores o implicados en la reparación (MSH3, MSH6, PMS2, PMS1....). Se aconseja el estudio de MSH6

en aquellos casos que cumplen los criterios de Amsterdam y hayan sido negativos para MLH1 y MSH2.

Las técnicas más comunmente empleadas y de mayor sensibilidad son:

- DGGE y secuenciación posterior de los genes MLH1 y MSH2.
- Secuenciación directa de MLH1 y MSH2: Se amplifican y secuencian los 19 exones de MLH, los 16 exones de MSH2 y las regiones intrónicas implicadas en el splicing.

6.- ¿CUÁLES SON LAS POSIBLES INTERPRETACIONES DEL RESULTADO DEL ESTUDIO GENÉTICO?

El CCHNP es un síndrome genéticamente heterogéneo causado por mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN: MSH2, MSH6, PMS1, MLH1, PMS2. El 90% de las mutaciones se detectan en MLH1 y MSH2 por lo que en el ámbito asistencial el estudio suele limitarse a su análisis.

Dentro del proceso del consentimiento informado previo a la realización del test genético es importante explicar las posibles interpretaciones de los resultados del estudio con sus limitaciones, y sus implicaciones tanto para el individuo testado como para la familia. Podemos clasificar los resultados de un estudio genético como:

1-Positivos: cuando se detecta una mutación que afecta a la producción o a la función de la proteína. Queda así identificada la mutación causante de la agregación familiar de cáncer. Otros miembros de la familia podrán saber si han heredado o no esta alteración y ajustar así las medidas de prevención y de diagnóstico precoz. En portadores sanos el riesgo de cáncer dependerá de la penetrancia del gen, que es la proporción de individuos con un genotipo específico que muestran el fenotipo propio de la enfermedad y que suele aumentar con la edad.

2-Negativos: cuando una vez identificada la mutación en una familia el individuo testado no la ha heredado. Este individuo no tendrá un riesgo aumentado de cánceres asociados al CCHNP, pero es importante señalar que el riesgo no es cero sino el de la población general.

3-No Informativos: en dos circunstancias el estudio genético no será informativo para el asesoramiento del riesgo de cánceres asociados al CCHNP:

- **Mutación no identificada:** Un resultado negativo en una familia con agregación familiar no descarta la posibilidad de CCHNP. El individuo testado puede ser portador de una alteración no detectada o de una mutación en un gen diferente aún no identificado. Por tanto se considera que los miembros de esa familia tienen un riesgo más elevado que el de la población general y tendrán que continuar realizando las medidas recomendadas de prevención y de detección precoz.
- **Mutación de significado incierto:** cuyos efectos en la proteína expresada son inciertos. Hablamos de una variante “de importancia desconocida” porque no se conoce si está asociada a un aumento de riesgo de cáncer. Se trata de un resultado no concluyente. Debe considerarse que los familiares tienen un riesgo elevado de cánceres CCHNP en función de los antecedentes familiares y se les debe recomendar continuar con la vigilancia. En caso de ser posible, se realizarán más estudios de laboratorio para determinar la importancia clínica del resultado.

7.- ¿CUÁL ES EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER EN UN INDIVIDUO PORTADOR DE MUTACIÓN EN UNO DE LOS GENES REPARADORES?

El CCHNP es un trastorno autosómico dominante con una penetrancia del cáncer a lo largo de la vida que se aproxima al 70-80%. Se caracteriza por la aparición de cáncer de colon de inicio temprano, con una media de edad en el momento del diagnóstico alrededor de los 45 años, aunque se sabe que se producen también casos en adolescentes. Se manifiesta inicialmente por la presencia de uno o unos pocos adenomas, pero no en forma de poliposis. Los tumores tienden a estar localizados en el colon proximal, de manera que hasta dos terceras partes de los cánceres iniciales aparecen proximalmente al ángulo esplénico. El riesgo de cáncer metacrónico es de un 50% en un plazo de 15 años tras el diagnóstico inicial. El CCNPH se asocia también a la aparición de cánceres extracolónicos, de los que el carcinoma endometrial es el más frecuente. Otros tumores asociados con frecuencia son los de estómago, vías biliares, uroepitelial y ovarios. En la Tabla 1 se muestra el riesgo aproximado a lo largo de la vida para cada uno de estos tipos de cáncer en los portadores de las mutaciones genéticas asociadas al CCHNP.

Tabla 1. Riesgos aproximados de cánceres colónicos y extracolónicos en el CCNPH.

Colon/recto	78%
Endometrio	43%
Estómago	19%
Vías biliares	18%
Vías urinarias	10%
Ovario	9%

Según un estudio reciente, la incidencia acumulativa del carcinoma de endometrio es de un 60%, lo que supera en mujeres la incidencia del cáncer colorectal (54%). Sin embargo, al analizar el riesgo de cáncer colorectal o de cánceres extracolónicos, la identificación de una familia con unos antecedentes amplios de cáncer puede conducir a estimaciones de la penetración en esa familia en concreto que pueden no ser aplicables a todas las familias. La valoración prospectiva puede conducir a estimaciones del riesgo inferiores a las citadas aquí.

8.- ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO EN LOS PORTADORES DE MUTACIÓN EN UNO DE LOS GENES REPARADORES?

En pacientes con CCHNP portadores de mutación en uno de los genes reparadores se recomienda un cribado específico del cáncer colorrectal, así como de las manifestaciones extracolónicas de la enfermedad:

- Se recomienda una colonoscopia total bienal iniciándose a los 20-25 años. A partir de los 40 años se recomienda incrementar la frecuencia de las colonoscopias, pasando a ser éstas anuales.
- Se recomienda un cribado específico del cáncer de endometrio y de ovario mediante la realización de una ecografía transvaginal anual a partir de los 30 años de edad asociada a un aspirado endometrial. La determinación de los niveles de CA-125 en suero de forma anual se considera opcional a partir de los 30 años de edad. Es muy importante discutir con las pacientes la baja sensibilidad y especificidad de los métodos de cribado del cáncer de ovario en las sesiones de consejo genético.
- El cribado de tumores en otras localizaciones, como el tracto urinario o el estómago, debe individualizarse dependiendo del espectro de tumores que aparecen en cada familia en particular.

¿Cuál es el papel de la cirugía profiláctica?

El seguimiento mediante colonoscopia en pacientes afectados de CCHNP ha demostrado una disminución significativa de la incidencia del cáncer colorrectal, por ello, la cirugía colorrectal profiláctica es difícil de justificar en este contexto. Además, debemos recordar que la penetrancia en este síndrome es incompleta.

Sin embargo, la cirugía colorrectal profiláctica puede tener todavía un papel en pacientes con cancerofobia, pacientes que no cumplen con los programas de cribado o

en aquellos en los que no es posible realizar las colonoscopias por motivos técnicos.

Un aspecto diferente es la realización de una cirugía ampliada, con intenciones profilácticas, cuando un paciente afecto de CCHNP es diagnosticado de cáncer colorrectal. En estos casos está indicada la colectomía total con anastomosis ileorectal y/o la coloproctectomía con reconstrucción funcional.

En mujeres postmenopáusicas portadoras de mutación en alguno de los genes reparadores diagnosticadas de cáncer colorrectal, dada la elevada incidencia de cáncer de endometrio con un marcado incremento a partir de los 50 años, puede ofrecerse una histerectomía y ooforectomía profiláctica en el mismo acto quirúrgico.

Todas las opciones, incluyendo los beneficios, limitaciones y riesgos deben discutirse ampliamente en las sesiones de consejo genético.

9.- ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE MUIR-TORRE?

El Síndrome de Muir-Torre (MTS) es un síndrome de cáncer familiar, autosómico dominante, caracterizado por la aparición simultánea o secuencial de tumores de las glándulas sebáceas (adenomas, queratoacantomas y/o carcinomas) y neoplasias internas.

Los tumores cutáneos pueden ser únicos o múltiples (en algunos casos se han detectado más de 100 lesiones). Se ha sugerido que el hallazgo de estructuras sebáceas asociadas con un queratoacantoma y la presencia de adenoma sebáceo quístico es prácticamente específico de MTS.

La neoplasia interna más frecuentemente descrita es el cáncer colorectal, único o múltiple y, puede asociarse a la presencia de pólipos. Al igual que en el CCHNP, suele desarrollarse en el colon proximal y afectar a pacientes jóvenes.

Los pacientes con MTS tienen también aumentado el riesgo de padecer neoplasias del sistema genitourinario, endometrio, ovario y gástrico (incluido el cáncer de colon, estas neoplasias constituyen aproximadamente el 75% de las neoplasias internas en el MTS).

Actualmente el MTS se considera una variante del CCHNP, e incluso se ha postulado que MTS podría ser la expresión fenotípica completa del CCHNP. De hecho, el espectro de tumores viscerales en MTS es similar al del CCHNP.

Al igual que en los tumores de los pacientes con CCHNP, los tumores cutáneos e internos de los pacientes con MTS presentan inestabilidad microsatélite y mutaciones en línea germinal en los genes MSH2 y MLH1 (ello permite diferenciar los casos esporádicos de neoplasias sebáceas, de los casos asociados al MTS).

BIBLIOGRAFÍA

- Offit K. *Clinical cancer genetics*. New York: Wiley-Liss. 1998
- Cummings S. *The genetic testing process: How much counselling is needed?* *J Clin Oncol* 2000; 18(21) Suppl: 60-64
- Vasen HFA, Mecklin J-P, Khan PM, Lynch HT. *The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)*. *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
- Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT. *New clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC*. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-6.
- Rodríguez-Bigas M, Boland C, Hamilton S et al. *A National Cancer Institute workshop on HNPCC syndrome meeting highlights and Bethesda guidelines*. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1762-1785.
- American Gastroenterology Association: *American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing*. *Gastroenterology* 2001, 121:195-197.
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, 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: 5248-5257.
- Salovaara, Reijo. Loukola, Anu. Kristo, Paula. Kaariainen, Helena. Ahtola, Heikki. Eskelinen, Matti. Harkonen, Niilo. Julkunen, Risto. Kangas, Eero. Ojala, Seppo. Tulikoura, Jukka. Valkamo, Erkki. Jarvinen, Heikki. Mecklin, Jukka-Pekka. Aaltonen, Lauri A. de la Chapelle, Albert. *Population-Based Molecular Detection of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*. *J Clin Oncol* 2000; 18(11):2193-2200
- Geller G, Botkin J, Green M, Press N, Biesecker B, Wilfond B, Grana G, Daly M, Schneider K, Kahn M. *Genetic Testing for Susceptibility to Adult-Onset Cancer: The Process and Content of Informed Consent*. *JAMA* 1997, 277(18): 1467-1474.

- > Liu B, Parsons R, Papadopoulos N et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996; 2: 169-174.
- > Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. *Cancer* 1996; 78: 1.149-1.167.
- > Mecklin JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 160-164.
- > Aarnio M, Antkila R, Pukkala E y cols. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81(2): 214-218.
- > Lawes DA, SenGupta SB, Boulos PB. Pathogenesis and clinical management of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89:1357-1369
- > Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal Cancer Prevention 2000: Screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:868-877
- > Chung DC, Rustgi AK. The Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Genetics and Clinical Implications. *Ann Intern Med* 2003; 138:560-570.
- > Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:1960-1968.
- > Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 :919-1032.
- > Machin P, Catusus LJ, Pons C, et al. Microsatellite instability and immunostaining for MSH-2 y MLH-1 in cutaneous and internal tumors from patients with the Muir-Torre syndrome. *J cutan Pathol*, 2002; 29: 415-20.
- > Mathis M, Rutten A, Mangold E, et al. Loss of DNA mismatch repair proteins in skin tumors from patients with Muir-Torres syndrome and MSH-2 or MLH-1 germline mutations: establishment of immunohistochemical analysis as a screening test. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 338-43.
- > Entius MM, Keller JJ, Drilenburg P, et al. Microsatellite instability and expression of hMLH-1 and hMSH-2 in sebaceous gland carcinomas as markers for Muir-Torre syndrome. *Clinical Cancer Res* 2000; 6: 1784-9.