

**PROCOLO PARA EL ESTUDIO DE CANCER  
DE COLON HEREDITARIO**

Abril 2006

## **PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO DE CANCER DE COLON HEREDITARIO**

Con el advenimiento de las nuevas técnicas moleculares y de imagen, se puede identificar a individuos con un alto riesgo de desarrollar distintos tipos de tumores, con el fin de lograr su detección precoz y eventualmente proceder a su tratamiento, aumentando de esta manera la supervivencia de los mismos.

En este sentido, se han desarrollado distintas estrategias en el contexto de Consejo Genético en patologías con un componente hereditario donde se estudia el caso antes y después de la realización de la prueba genética, teniendo en cuenta sus ventajas y desventajas.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica, ASCO, ha publicado unas consideraciones a la hora de decidir un estudio para valorar la implicación de la *herencia* en el desarrollo del cáncer. Estas son las siguientes:

- Los pacientes deben poseer una historia familiar altamente sugestiva de desarrollar un cáncer de origen hereditario.
- Se debe garantizar la fiabilidad de la interpretación del resultado.
- El resultado debe aportar una ayuda al diagnóstico, tratamiento y manejo del paciente; así como a la evaluación del riesgo de desarrollar la enfermedad o ser su portador, en alguno de sus familiares.

### **POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)**

Es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por múltiples pólipos (>100) o por la presencia de múltiples adenomas distribuidos a lo largo del intestino grueso. Representa un 1% de los carcinomas colorrectales y tiene una penetrancia del 100%.

Cuando presenta manifestaciones extracolónicas se denomina síndrome de Gardner, mientras que si estas son a nivel del sistema nervioso central se llama síndrome de Turcot.

Desde el punto de vista genético, se han identificado que mutaciones o deleciones en el gen *APC* (*Adenomatous Poliposis Coli*), localizado en el cromosoma 5q21, son responsables de la PAF.

Las características clínicas de la enfermedad, como el número de pólipos y de tumores extracolónicos, dependen del tipo de mutaciones. Por tanto es importante esclarecer la

naturaleza de las mismas lo antes posible, con el fin de realizar un correcto tratamiento tanto del paciente como de sus familiares directos.

Los criterios a seguir en el diagnóstico y manejo de pacientes con un posible PAF son la elaboración de un estudio clínico, mediante exploración clínica y colonoscopia, además del análisis molecular del gen *APC*. Con esto se tratará de esclarecer el grado de afectación colónica y extracolónica. Si el estudio del gen *APC* es positivo se propondrá este a los familiares de riesgo, mientras que si fuera negativo, la recomendación es de seguimiento de los mismos.

Si a raíz de estos estudios resultara un familiar portador de la mutación, se debería establecer su riesgo de padecer la enfermedad.

### **POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA (PAFA)**

Es una variante de la PAF clásica que se caracteriza por presentar un menor número de pólipos (20-200), localizados principalmente en el colon derecho y con una edad de aparición mayor que la forma clásica. Las manifestaciones extra colónicas más frecuentes son los adenomas gástricos y de duodeno.

Recientemente se ha encontrado que un 30% de estos tumores presentan mutaciones en el gen *MYH*, localizado en el cromosoma 1p34, que segrega de forma autosómica recesiva. Se han hallado dos mutaciones, Y165C y G382D, que representan un 80% de las más frecuentes en la población caucásica.

Una vez realizado el diagnóstico de sospecha de PAF atenuada, se recomienda realizar el estudio genético.

A. Si existe historia familiar y hay un patrón autosómico dominante, se procederá a analizar el gen *APC*. Si este es positivo se propondrá el estudio genético a los familiares.

Si el *APC* es negativo, se pueden estudiar los genes reparadores del ADN. Si estos son positivos el diagnóstico sería de síndrome de Lynch. En caso negativo, habría que mantener un seguimiento a los individuos de riesgo.

B. Si no hay historia familiar o no existe un carácter dominante, se estudiará el gen *MYH*. Si este es negativo, se prosigue con el estudio del gen *APC* y el protocolo del punto anterior.

Si se detectan las mutaciones en el *MYH*, se propondrá el diagnóstico molecular a los familiares, incluidos hermanos y cónyuge, con el fin de encontrar posibles portadores, dado su carácter autosómico recesivo. La presencia de mutaciones bialélicas implicaría un seguimiento exhaustivo con el fin de establecer el riesgo de afectación colónica o extra colónica.

Si por el contrario, las mutaciones fueran en herocigosis, los estudios se podrían espaciar un poco más.

## **CANCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPOSICO (CCHNP)**

El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) o también llamado síndrome de Lynch, es una enfermedad autosómica dominante, que presenta con frecuencia otras manifestaciones extra colónicas como neoplasias de endometrio, ovario estómago, intestino delgado, entre otras. Dependiendo de la población estudiada su incidencia es de 1 a un 5% del cáncer colorrectal (CCR). En la población española representa un 2,5%.

Se ha visto que el CCHNP está asociado a mutaciones en genes implicados en el proceso de reparación del ADN. Entre ellos encontramos el *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*. Casi el 60% de estos tumores presenta mutaciones en el *MLH1*, mientras que el 38% lo hacen en el *MSH2*.

Es interesante resaltar que el riesgo acumulado a lo largo de la vida de que un portador de una mutación en uno de estos genes desarrolle un tumor de colon es del 80%, mientras que el de padecer un carcinoma de endometrio es del 60%. Por otro lado, el riesgo de padecer un tumor de ovario o estómago en esta población, está entre el 10 al 15%, y es superior al de la población general de sufrir tumores de vías urinarias, intestino delgado, páncreas o tumores de piel.

### **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico clínico de CCHNP se establece a partir de la historia familiar detallada del paciente y se basa principalmente en el enunciado de los protocolos de Amsterdam I y II.

Con el fin de identificar una mayor proporción de pacientes con CCHNP, se han implementado un protocolo menos restrictivo que son los llamados Criterios de Bethesda, aunque estos no son criterios diagnósticos de la enfermedad.

La identificación de mutaciones en alguno de los genes reparadores de ADN mencionados, permite confirmar el diagnóstico molecular de CCHNP. Estas mutaciones alteran fundamentalmente ciertas unidades de repetición, de ADN, llamadas microsatélites, produciendo lo que se ha dado en denominar Inestabilidad de Microsatélites (IMS). Este es un hecho muy frecuente en el cáncer colorrectal asociado al CCHNP. Según los distintos protocolos en curso, para el diagnóstico de la CCHNP primero se procede a la realización del estudio de IMS y en aquellos que resulta positiva se debería investigar la presencia de mutaciones en los genes reparadores de ADN. Esta prueba resulta ser positiva en casi el 95% de los CCHNP, mientras que sólo es positiva en el 15% de los CCR esporádicos. Estos datos apoyan

la utilidad de la realización de esta prueba, además de la realización de la inmunohistoquímica (IHQ), para identificar con mayor eficacia los individuos candidatos a un estudio genético.

#### ESTRATEGIA DE ESTUDIO MOLECULAR

- A. En las familias que cumplen los criterios de Amsterdam, el primer paso debería ser un estudio por IHQ, ya que la probabilidad de encontrar alteraciones es mayor. Si fuera negativo se procedería a la realización de IMS para su confirmación. En pacientes que cumplieran los criterios de Bethesda, se haría primero la IMS y luego de los positivos se haría la IHQ para confirmarlos.
- B. Cuando no hay posibilidad de realizar el estudio de IMS o IHQ por falta de muestra en pacientes que cumplan los criterios establecidos, se puede proceder al estudio directo de los genes *MLH1* y *MSH2* en muestras de sangre periférica.
- C. Cuando se haya detectado la mutación causal de la patología en un paciente, se recomienda el estudio de la misma en los familiares directos (padres, hermanos e hijos).
- D. Finalmente creemos importante señalar que estos pacientes que presentan una alta probabilidad de padecer un CCHNP y sus familiares directos, deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro, tratamiento y seguimiento.

#### CRITERIOS DE AMSTERDAM I/II (Deben cumplirse todos para el correcto diagnóstico)

1. Mínimo 3 familiares con cáncer colorrectal o tumor asociado a CCHNP (endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, vías urinarias)
2. Uno de los familiares debe ser en primer grado (hijo, padre o hermano)
3. Mínimo dos generaciones consecutivas afectadas.
4. Al menos un caso diagnosticado antes de los 50 años.
5. Debe excluirse el diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar.
6. Confirmación de los diagnóstico con informes anatomopatológicos.

## CRITERIOS DE BETHESDA REVISADOS

1. Paciente con cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
2. Paciente con dos cánceres relacionados con CCHNP incluyendo sincrónico o metacrónico u otro tumor asociado a CSHNP independientemente de la edad.
3. Cáncer de colorrectal con histología, y IMS alto diagnosticado antes de los 60 años.
4. Al menos dos generaciones consecutivas afectas.
5. Cáncer colorrectal en uno o más familiares de primer grado con un tumor asociado a CCHNP, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años
6. Paciente con cáncer colorrectal con 2 o más familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado a CCHNP, independientemente de la edad.

## **PROPUESTA DE ESTUDIO DE CARCINOMA COLORRECTAL HEREDITARIO**

### **POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR**

- 1° - Estudio molecular del gen *APC*, deleciones y duplicaciones por MLPA (código 1456)
- 2° - Estudio molecular del gen *APC*, mutaciones por PCR + secuenciación (código 9668)
- 3° - En caso de resultado negativo del gen *APC*, se proseguiría con Estudio molecular del gen *MYH* (código 9965)
- 4° - En caso de un diagnóstico inicial de una Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada, se puede realizar directamente el estudio del gen *MYH* (código 9965)

Se precisa:

- Historia clínica del paciente e historia familiar detallada. Árbol genealógico.
- 10 ml de sangre total en EDTA
- Si es posible, biopsia de colon en fresco, parafina, o formol.

### **SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHER**

- Estudio molecular de deleciones y duplicaciones del gen *STK11* por MLPA (código 4368)
- Estudio molecular de mutaciones del gen *STK11* por PCR + secuenciación (código 4331)

Se precisa:

- Historia clínica del paciente e historia familiar detallada. Árbol genealógico.
- 10 ml de sangre total en EDTA
- Si es posible, biopsia de colon en fresco, parafina, o formol.

## CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)

1º - Estudio de Inestabilidad de Microsatélites (Código 125)  
Inmunohistoquímica de proteínas MLH1 y MSH2.

2º - En caso de presencia de inestabilidad, se realizaría el estudio molecular de deleciones y mutaciones de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* (códigos 9966 y 9669)

Se precisa:

- Historia clínica del paciente e historia familiar detallada. Árbol genealógico. Se deben cumplir los Criterios de Amsterdam o al menos los de Bethesda
- 10 ml de sangre total en EDTA
- Es necesaria biopsia de colon en fresco, parafina, o formol.

NOTA: Con el objetivo de coordinar bien este tipo de estudios e intentar obtener resultados lo más informativos posibles, recomendamos contactar antes del envío de la muestra con los Dres. Fernando Cuevillas, Gloria Gonzalez Gacio o Xavier Susanna.

Fernando Cuevillas  
Tfono: 93 – 2649760  
[f.cuevillas@balague.com](mailto:f.cuevillas@balague.com)

Gloria Gonzalez Gacio  
Tfono: 93 – 2649766  
[g.gonzalez@balague.com](mailto:g.gonzalez@balague.com)

Xavier Susanna  
Tfono: 93 – 2649765  
[x.susanna@balague.com](mailto:x.susanna@balague.com)

Balagué Center  
[www.balague.com](http://www.balague.com)