

Oncología digestiva

¿Cómo podemos identificar a los pacientes con cáncer colorrectal afectados de un síndrome de Lynch?

Antoni Castells

Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. CIBERehd. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

PREGUNTA

¿Cómo podemos identificar a los pacientes con cáncer colorrectal afectados de un síndrome de Lynch?

ANTECEDENTES

El síndrome de Lynch es la forma más frecuente de cáncer colorrectal (CCR) hereditario, y representa entre el 1 y el 5% de todos los casos de CCR. Se trata de una enfermedad autosómica dominante debida a la presencia de mutaciones en los genes reparadores del ADN, principalmente *MSH2* y *MLH1* y, con menor frecuencia, *MSH6* y *PMS2*¹. Uno de los principales retos en la práctica clínica es cómo identificar a estos pacientes con el fin de favorecer la prevención del CCR a través de las oportunas medidas de consejo genético².

DISCUSIÓN

La clave para el diagnóstico del síndrome de Lynch es el análisis genético³, aunque al tratarse de un procedimiento complejo y caro, no se puede realizar ante cualquier paciente con CCR. Por ello, es necesario establecer unos criterios que ayuden a seleccionar a los pacientes con una mayor probabilidad de padecer esta enfermedad en los cuales sea coste-efectivo realizar el análisis genético. Esta selección se fundamenta en las características propias del síndrome de Lynch, tanto clínicas como moleculares¹. Así, esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de CCR en una edad precoz (habitualmente antes de los 50 años), la presencia de múltiples neoplasias sincrónicas o metacrónicas, tanto colorrectales como en otros órganos

(endometrio, ovario, estómago, sistema urinario, páncreas, intestino delgado, cerebro, etc.), y una carcinogénesis acelerada. Estas características están contempladas en los criterios de Ámsterdam (tabla I), los cuales definen clínicamente el síndrome de Lynch⁴. Por otro lado, desde un punto de vista molecular, la presencia de mutaciones en los genes reparadores del ADN comporta, en el tumor, la acumulación de alteraciones en regiones repetitivas del genoma, lo que se conoce como inestabilidad de microsátélites (IMS), que constituye el marcador fenotípico de esta enfermedad⁵, y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado que puede detectarse mediante inmunohistoquímica (IHQ).

Por todo lo mencionado anteriormente, hay 3 estrategias posibles para identificar a los pacientes con síndrome de Lynch: a) utilización de criterios clínicos; b) empleo de técnicas moleculares (IMS y/o IHQ) en el tumor, y

TABLA I. Criterios clínicos para el diagnóstico y la identificación del síndrome de Lynch

Criterios de Ámsterdam II ^a
Tres o más familiares afectados de una neoplasia asociada al síndrome de Lynch (cáncer colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter, pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros 2
Dos o más generaciones sucesivas afectadas
Uno o más familiares afectados de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años de edad
Exclusión de poliposis adenomatosa familiar
Criterios revisados de Bethesda ^b
Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años de edad
Presencia de cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico, u otra neoplasia asociada al síndrome de Lynch (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado), con independencia de la edad
Cáncer colorrectal con infiltración linfocitaria, células en anillo de sello o crecimiento medular diagnosticado antes de los 60 años de edad
Uno o más familiares de primer grado con una neoplasia asociada al síndrome de Lynch diagnosticada antes de los 50 años de edad
Dos o más familiares de primer o segundo grado con una neoplasia asociada al síndrome de Lynch, con independencia de la edad

Correspondencia: Dr. A. Castells
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. CIBERehd.
Villarroya, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: castells@clinic.ub.es

Recibido el 26-2-2008; aceptado para su publicación el 29-3-2008.

^aDeben cumplirse todos los criterios.

^bDebe cumplirse al menos uno de los criterios siguientes.

c) combinación de ambas estrategias. En este sentido, si bien los criterios de Ámsterdam fueron fundamentales para establecer una definición del síndrome de Lynch que permitió la identificación de su base genética, éstos poseen una baja sensibilidad para su empleo en la práctica asistencial. Para soslayar esta dificultad se establecieron los criterios de Bethesda, recientemente revisados⁶ (tabla I), los cuales pretenden seleccionar los pacientes con CCR en los que realizar el estudio molecular del tumor, ya sea IMS y/o IHQ, para confirmar o descartar la alteración en la reparación del ADN que sugiera la presencia de una mutación germinal. En relación con esta evaluación molecular, hay un amplio consenso sobre la equivalencia de ambas técnicas, aunque la IHQ se ve favorecida por su mayor sencillez y por aportar información sobre cuál es el gen mutado³. Los resultados del proyecto EPICOLON, un estudio prospectivo, multicéntrico y de base poblacional, demuestran que la aplicación de los criterios revisados de Bethesda seguido del análisis molecular del tumor mediante IMS y/o IHQ constituye una estrategia coste-eficaz para la detección de los pacientes con mutación en los genes *MSH2/MLH1* (valor predictivo positivo del 25%)⁷. Estos resultados pueden verse incluso mejorados si se añade el análisis de la mutación V600E del gen *BRAF* cuando se observa pérdida de expresión de *MLH1*, al poder diferenciar entre los casos debidos a una mutación germinal (ausencia de la mutación *BRAF*) y los que la pérdida de expresión es consecuencia de hipermetilación de su promotor (presencia de la mutación *BRAF*)⁸. Además de los criterios revisados de Bethesda, recientemente han aparecido diferentes modelos matemáticos predictivos para determinar el estado de portador de mutaciones en los genes reparadores del ADN⁹⁻¹¹. Estos modelos proporcionan una estimación cuantitativa del riesgo en función de determinados factores clínicos, y son accesibles en internet. De nuevo, el rendimiento diagnóstico de estos modelos se incrementa cuando se combinan con el análisis del sistema de reparación mediante análisis de IMS y/o IHQ¹².

RESPUESTA

Actualmente, la combinación de los criterios revisados de Bethesda con el estudio molecular del tumor (análisis de

IMS y/o IHQ para las proteínas reparadoras del ADN) constituye la aproximación más útil para la detección de los individuos con mutaciones en los genes responsables del síndrome de Lynch (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2b).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919-32.
2. Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador F, Lanás A, Mascort J, et al. Guía de práctica clínica en prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:573-634.
3. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology*. 2001;121:195-7.
4. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116:1453-6.
5. 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.
6. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, De la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261-8.
7. 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.
8. Bessa X, Balleste B, Andreu M, Castells A, Bellosillo B, Balaguer F, et al. A prospective, multicenter, population-based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:206-14.
9. Balmana J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Prediction of *MLH1* and *MSH2* mutations in Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1469-78.
10. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1479-87.
11. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:2751-63.
12. Balaguer F, Balmana J, Castellvi-Bel S, Steyerberg EW, Andreu M, Llor X, et al. Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 2008;134:39-46.