



ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Genética del cáncer colorrectal

Francesc Balaguer

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE
Cáncer colorrectal hereditario;
Síndrome de Lynch;
Síndrome de poliposis hiperplásica;
Poliposis serrada;
Pólipo serrado;
Poliposis asociada a *MUTYH*

Resumen El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en los países desarrollados, y hasta un 5% de todos los 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 hay 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 del síndrome de Lynch y el síndrome de poliposis serrada.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Hereditary colorectal cancer;
Lynch's syndrome;
Hyperplastic polyposis syndrome;
Serrated polyposis;
Serrated polyp;
MUTYH-associated polyposis

Genetics of colorectal cancer

Abstract Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequent neoplasms 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 index of suspicion for their diagnosis and specific and specialized management. Moreover, a diagnosis of hereditary CRC has major consequences not only for the patient -for whom there are highly effective preventive measures- but also for the patient's relatives, who may carry the same condition. The most significant advances in the field of hereditary CRC have been produced in the diagnosis and characterization of Lynch's syndrome and serrated polyposis syndrome.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Síndrome de Lynch

Introducción

El síndrome de Lynch (antes denominado cáncer colorrectal [CCR] hereditario no polipósico) es la forma más frecuente de CCR hereditario, siendo responsable del 1-3% de todos los casos de CCR^{1,2}. 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 síndrome de Lynch 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 vida². 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 síndrome de Lynch presentan unas alteraciones moleculares características, como la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado (detectable por inmunohistoquímica), y la presencia de inestabilidad de microsatélites (que traduce la acumulación de errores en la replicación del ADN a consecuencia de la deficiencia en el sistema de reparación)^{1,3}. Es importante tener en cuenta que hasta un 10-15% de todos los CCR pueden 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 gen⁴. 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 síndrome de Lynch 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 familiar⁵, 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)¹, y analizar la presencia de deficiencia del sistema de reparación del ADN en el tumor de éstos (inmunohistoquímica para *MLH1*/*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 (habitualmente 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), o al menos en los menores de 70 años (recomendación de Jerusalén) dada la baja sensibilidad de los criterios clínicos^{6,7}.

El diagnóstico del síndrome de Lynch permite aplicar medidas preventivas centradas principalmente en el CCR y el

endometrio/ovario en las mujeres. La estrategia de preventión en el caso del CCR consiste en la realización de colonoscopias de cribado cada 1-2 años a partir de los 20-25 años⁸. 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 jóvenes⁹.

Este año se han presentado varios estudios interesantes en relación con la estrategia diagnóstica del síndrome de Lynch, el uso de nuevas tecnologías en las colonoscopias de cribado y el manejo clínico de los pacientes con cáncer de recto.

Estrategia diagnóstica

En relación con la estrategia diagnóstica, con el objetivo de evaluar el grado de cumplimiento de los criterios revisados de Bethesda en 2 centros de tercer nivel en Reino Unido, Adelson et al presentaron los resultados de un estudio en el que se evaluó el porcentaje de pacientes con CCR derivados adecuadamente a una consulta de consejo genético por el cumplimiento de uno de los mencionados criterios¹⁰. Durante un período de 18 meses se diagnosticaron 554 pacientes con CCR en los 2 centros. Noventa y siete (17,5%) de ellos cumplían alguno de los criterios revisados de Bethesda; sin embargo, sólo en 9 (9,3%) se realizó una derivación a una consulta de consejo genético o se realizó estudio del sistema de reparación del ADN en el tumor (inmunohistoquímica de *MLH1*/*MSH2*/*MSH6*/*PMS2* o estudio de inestabilidad de microsatélites). Estos resultados ponen de manifiesto que < 10% de los pacientes con sospecha de síndrome de Lynch en Reino Unido sigue el manejo clínico recomendado por las guías clínicas. Este hecho, probablemente generalizable a otros sistemas sanitarios, tiene importantes implicaciones clínicas, tanto para el diagnóstico como para el manejo de las familias con síndrome de Lynch, y pone de manifiesto la necesidad de mejorar la estrategia diagnóstica.

En este sentido, Moreira et al presentaron los resultados de un estudio de datos agrupados de 4 grandes cohortes de pacientes con CCR (n = 10.206) evaluando la estrategia más efectiva para el diagnóstico de síndrome de Lynch (criterios revisados de Bethesda frente a recomendación de Jerusalén frente a estrategia universal frente a modelo derivado del análisis multivariado de los datos agrupados)¹¹. Los pacientes de este estudio fueron reclutados en el seno de 3 estudios de base poblacional (EPICOLON, Ohio y Helsinki), y el Colon Cancer Family Registry (C-CFR), un registro internacional de CCR con 6 centros administrativos en Estados Unidos, Canadá y Australia. Este estudio incluyó 312 pacientes con mutación en uno de los genes reparadores del ADN (*MSH2*, n = 129; *MLH1*, n = 114; *MSH6*, n = 40; *PMS2*, n = 29). En las cohortes de base poblacional (n = 3.671 probandos), la estrategia universal (sensibilidad, 100%; valor predictivo negativo, 100%) fue significativamente superior a la utilización de los criterios revisados de Bethesda (sensibilidad, 87,8%; valor predictivo negativo, 99,7%), a la recomendación de Jerusalén (sensibilidad, 85,4%; valor predictivo negativo, 99,7%) y a la estrategia selectiva derivada del estudio multivariado consistente en el estudio del sistema de

reparación en el tumor de pacientes con CCR diagnosticado antes de los 70 años, y en pacientes > 70 años que cumplen alguno de los criterios de Bethesda (sensibilidad, 95,1%; valor predictivo negativo, 99,9%). Pese a una ligera menor sensibilidad, la estrategia selectiva dio como resultado una reducción del 34,8% de pacientes en los que analizar el sistema de reparación del tumor, y una reducción del 28,6% en el número de pacientes sometidos a análisis genético en comparación con la estrategia universal. Los resultados de este estudio demuestran que si no se utiliza la estrategia de cribado universal en el tumor mediante el estudio del sistema de reparación del ADN (inmunohistoquímica o estudio de inestabilidad de microsatélites), un porcentaje significativo de pacientes con síndrome de Lynch permanece sin diagnosticar y, por tanto, debería recomendarse la realización de la 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 cumplen al menos 1 de los criterios revisados de Bethesda podría ser una alternativa aceptable.

Nuevas técnicas en colonoscopia

El cribado y vigilancia de CCR mediante colonoscopias cada 1-2 años en pacientes con síndrome de Lynch ha demostrado disminuir la mortalidad por CCR⁸. Sin embargo, y pese a un seguimiento adecuado, hasta un 20% de pacientes a 10 años desarrolla un CCR⁹. Este hecho se atribuye principalmente a 2 circunstancias: la falta de detección de lesiones planas en el colon mediante colonoscopia, y la carcinogénesis acelerada propia de este síndrome. Por tanto, y en relación con el primer punto, la colonoscopia en pacientes con síndrome de Lynch debe cumplir un estándar de calidad, si cabe, superior a la colonoscopia de cribado en población de riesgo medio. Así, estudios recientes sugieren que el uso de cromoendoscopia o *narrow band imaging* en pacientes con síndrome de Lynch podría contribuir a detectar más lesiones, especialmente planas y, por tanto, ayudar a prevenir la aparición de un CCR en estos pacientes¹²⁻¹⁵. Sin embargo hay datos contradictorios, y en los estudios publicados hasta el momento la secuencia en la realización de las exploraciones no fue aleatoria. Bisschops et al presentaron un estudio en el que se evaluó la utilidad del sistema de i-scan de Pentax, un modo de cromoendoscopia digital, en la detección de lesiones en pacientes con síndrome de Lynch según diagnóstico clínico o genético¹⁶. Para ello, 49 pacientes con síndrome de Lynch fueron aleatorizados a realizar una colonoscopia de alta definición (HDC) seguida de i-scan (grupo 1, n = 25) o viceversa (grupo 2, n = 24). La tasa de detección de lesiones fue de 0,73 ± 0,19 para el i-scan y 0,36 ± 0,12 para HDC (p = 0,095). En el grupo 1, 14 lesiones se detectaron con HDC y posteriormente 15 con i-scan. En el grupo 2, 21 lesiones fueron detectadas primero con i-scan y posteriormente 4 con HDC. En los grupos 1 y 2, la tasa de lesiones endoscópicas no detectadas (*miss rate*) fue del 52 y el 16%, respectivamente, y fue significativamente diferente en favor de i-scan (p < 0,01; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,38-0,87). Al subanalarizar por adenomas se encontraron resultados similares (tasa de adenomas no detectados del 58 y 13%, respectivamente [p < 0,05; IC del

95%, 0,24-0,96]). No hubo diferencias en el tiempo de inspección entre ambos grupos. Los resultados de este estudio sugieren que la cromoendoscopia digital con el sistema i-scan facilita la detección de lesiones en pacientes con síndrome de Lynch y van a favor del uso de esta tecnología en sujetos de alto riesgo.

Manejo del cáncer de recto

Como se ha comentado más arriba, el riesgo de CCR metacrónico en pacientes con síndrome de Lynch que ya han presentado un CCR es alto, y la colectomía total suele ser la opción preferida⁹. Sin embargo, cuando el cáncer se localiza en el recto, el consejo sobre el tipo de cirugía a realizar se complica por consideraciones como el empeoramiento de la función intestinal o la necesidad de estoma. Ko Win et al presentaron un estudio con el objetivo de determinar el riesgo de CCR metacrónico en pacientes con síndrome de Lynch sometidos a resección anterior o resección abdominoperineal por un cáncer primario de recto. Para ello, usando la serie de casos del Colon Cancer Family Registry (C-CFR) identificaron 79 pacientes con síndrome de Lynch intervenidos de cáncer de recto (18 MLH1, 55 MSH2, 4 MSH6 y 2 PMS2) y calcularon el riesgo de CCR metacrónico mediante el método Kaplan-Meyer. Durante 866 personas-años de seguimiento (mediana de 9 años, rango 1-32 años) desde el diagnóstico del cáncer de recto, un total de 21 (27%) pacientes fueron diagnosticados de cáncer de colon metacrónico (incidencia: 24,2; IC del 95%, 15,8-37,2 por 1.000 personas-año). La incidencia en pacientes sometidos a resección anterior fue similar a la de los sometidos a resección abdominoperineal (26,8, IC del 95%, 15,5-46,1 por 1.000 personas-año; 21,0, IC del 95%, 10,5-42,1 por 1.000 personas-año, respectivamente; p = 0,1). El riesgo acumulado de cáncer de colon metacrónico fue del 19% (IC del 95%, 9-31) a los 10 años, del 47% (IC del 95%, 31-68) a los 20 años y del 69% (IC del 95%, 45-89) a los 30 años después de la resección quirúrgica. No hubo diferencia en la frecuencia de colonoscopias de vigilancia entre los 2 tipos de cirugía. En conclusión, este estudio pone de manifiesto que en pacientes con síndrome de Lynch diagnosticados de cáncer de recto, pese a realizarse colonoscopias de vigilancia de forma correcta, el riesgo de cáncer de colon metacrónico es sustancial y es similar al reportado en pacientes con cáncer primario de colon. Pese a que la cirugía del recto puede conllevar implicaciones importantes para la continencia y la necesidad de estoma, dado el alto riesgo de tumores metacrónicos, la cirugía extensa (proctocolectomía) debería contemplarse sobre todo para los pacientes más jóvenes.

Síndrome de poliposis serrada

Introducción

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 lesio-

nes con una característica histológica común, la apariencia “en dientes de sierra”, con potencial de transformación a CCR a través de la llamada “vía serrada”^{17,18}. 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 serrada (SPS) -antes llamado síndrome de poliposis hiperplásica-, es una condición que se caracteriza 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 CCR¹⁹⁻²¹. De acuerdo a 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 sigmoídes, siendo 2 de ellos ≥ 10 mm de diámetro, o b) cualquier número de pólipos serrados proximales al colon sigmoídes en un individuo con antecedentes familiares de primer grado (FPG) de SPS, o c) > 20 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.

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 pólipos serrados suelen estar distribuidos por todo el colon, pese a que se ha descrito un fenotipo proximal que se caracteriza por múltiples pólipos serrados > 1 cm en el colon proximal, y un fenotipo distal caracterizado por múltiples pólipos serrados en el recto-sigma de pequeño tamaño. Los pacientes con SPS presentan con frecuencia adenomas sínchronos^{19,21}. El riesgo de CCR es desconocido, aunque los estudios de casos retrospectivos sugieren un aumento del riesgo del orden del 20-50%^{19,21,22}. Un estudio retrospectivo describió un riesgo acumulado del 7% a los 5 años durante el seguimiento¹⁹. Los FPG de los pacientes con SPS tienen un riesgo aumentado de CCR²⁰ y el síndrome parece no asociarse a otras neoplasias extracolónicas. 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 respecto²³.

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 la dificultad al diagnóstico, el manejo endoscópico, el riesgo de neoplasia en los FPG y el riesgo de neoplasias extracolónicas.

Diagnóstico del síndrome de poliposis serrada

El diagnóstico del SPS representa un reto en la práctica clínica debido a la dificultad en la detección de los pólipos serrados (especialmente los proximales) y la falta de des-

cripción anatomo-patológica de los pólipos serrados²³. Además, dada la descripción reciente de este síndrome, hay cierto desconocimiento por parte de los profesionales de los criterios diagnósticos. En este sentido, este año se presentaron los resultados de un estudio en el que se revisaron 529 colonoscopias derivadas a un servicio de endoscopia digestiva para la resección de un pólipos sésil > 2 cm²⁴. Veinte (4%) pacientes cumplían los criterios diagnósticos de la OMS. De éstos, sólo 1 paciente fue diagnosticado de SPS por el médico que realizó la derivación, en 12 (60%) el diagnóstico se realizó en la unidad de endoscopia del centro de referencia y en otros 8 el diagnóstico se realizó durante la revisión de los resultados en el contexto del estudio. Por lo tanto, la principal causa del infradiagnóstico del SPS consistió en la falta de detección de pólipos serrados por parte de la colonoscopia inicial, seguido de la falta de aplicación de los criterios diagnósticos de la OMS. En conclusión, estos datos ponen de manifiesto la necesidad de, por un lado, mejorar la detección endoscópica de los pólipos serrados y, por otro, de aplicar de forma sistemática los criterios diagnósticos de SPS.

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 existe un protocolo uniforme de resección de los pólipos e intervalos de vigilancia. En este sentido, Hazewinkel et al²⁵ presentaron un estudio destinado a analizar la eficacia de un programa de vigilancia de SPS y los factores asociados a la detección de CCR o lesiones avanzadas en el seguimiento. Para ello, todos los pacientes con SPS fueron sometidos a 1 o varias colonoscopias para la resección de todos los pólipos > 3 mm, y posteriormente se realizaron colonoscopias anuales. Los adenomas y los pólipos serrados sésiles ≥ 10 mm, con displasia de alto grado o con componente vellosa, fueron definidos como lesión avanzada. De 46 pacientes con SPS, 13 pacientes fueron, de entrada, derivados a cirugía por CCR (n = 7), elevado número de pólipos (n = 4), adenoma no resecable (n = 1) y estenosis de sigma (n = 1). Los otros 33 pacientes se trataron endoscópicamente y con un intervalo de seguimiento de 2 años (desviación estándar $\pm 0,5$), no se diagnosticó ningún CCR de intervalo entre colonoscopias. En 9 pacientes (27%) se diagnosticó ≥ 1 lesión avanzada durante el seguimiento resecándose 305 pólipos (188 pólipos hiperplásicos, 61 adenomas serrados sésiles, 53 adenomas, 2 pólipos mixtos y 1 adenoma serrado tradicional). En el análisis multivariado, un mayor número de adenomas serrados sésiles en la colonoscopia inicial se asoció de forma significativa a la detección de ≥ 1 lesión avanzada en el seguimiento (*odds ratio*: 1,86; IC del 95%, 1,14-3). En conclusión, los datos de este estudio indican que si se consigue la resección endoscópica de los pólipos > 3 mm en los pacientes con SPS, el seguimiento mediante colonoscopias anuales es una estrategia eficaz. La elevada frecuencia (cerca de un 30%) de lesiones avanzadas en el seguimiento justifica un estricto y adecuado protocolo de vigilancia. Sin embargo hacen falta estudios con un seguimiento más largo para determinar la efectividad de este protocolo.

Riesgo de neoplasia colorrectal en familiares de primer grado de pacientes con síndrome de poliposis serrada

Los FPG de pacientes con SPS parecen tener un riesgo elevado de CCR (riesgo relativo [RR]: 5); sin embargo esta información se basa en estudios retrospectivos²⁰. El grupo de la Dra. Evelien Dekker en Países Bajos presentó los resultados de un estudio en el que se evaluó de forma prospectiva la prevalencia, distribución y tipo de neoplasia en FPG de pacientes con SPS²⁶. Durante un período de 3 años (2008-2011) se invitó a todos los FPG \geq 35 años a realizar una colonoscopia de cribado en 2 centros de referencia en Países Bajos. Se calculó la incidencia de CCR, tasa de detección de adenomas y la presencia de \geq 3 pólipos serrados proximales. En total se realizó una colonoscopia de cribado en 71 familiares de primer grado (39 hermanos, 28 hijos, 4 progenitores) correspondientes a 35 familias. No se detectó ningún CCR. Se detectaron adenomas en 25 FPG (36%), incluyendo adenomas avanzados en 6 FPG (9%). De todos los FPG $<$ 50 años (n = 32), se detectó \geq 1 adenoma en 10 (32%). La presencia de múltiples pólipos serrados se detectó en 4 FPG (6%), de los cuales 1 cumplía los criterios de SPS. Estos resultados se compararon con la tasa de detección de adenomas en individuos con antecedentes familiares de CCR previamente publicada (19%)²⁷, concluyendo que los FPG tienen un riesgo elevado de neoplasia colorrectal avanzada que justifica la realización de colonoscopias de cribado. A falta de estudios prospectivos que evalúen la mejor estrategia, la mayoría de grupos coincide en recomendar colonoscopias de cribado en los FPG de pacientes con SPS a partir de los 35-40 años con una periodicidad de 5 años si no se encuentran lesiones²³.

Riesgo de neoplasia extracolónica en el síndrome de poliposis serrada

Pese a que se desconoce la causa genética subyacente en el SPS, los FPG de los pacientes con SPS tienen un riesgo aumentado de SPS y CCR, lo que sugiere un componente hereditario. Aunque otras formas de poliposis (p. ej., poliposis adenomatosa familiar) se asocian a manifestaciones extracolónicas, la existencia de éstas en el SPS es desconocida. Así, el grupo de la Dra. Dekker presentó otro estudio destinado a analizar el riesgo de neoplasias extracolónicas en pacientes con SPS y sus FPG, comparándolo con el riesgo en la población general ajustado por edad y sexo²⁸. Un total de 105 pacientes con SPS y 341 FPG de 53 familias fueron incluidos, resultando en 6.423 y 18.935 personas-año de seguimiento, respectivamente. El riesgo de neoplasias extracolónicas fue similar a la población general, tanto en los pacientes con SPS (RR: 0,69; IC del 95%, 0,36-1,33; p = 0,27) como en los FPG (RR: 0,92; IC del 95%, 0,69-1,24; p = 0,6). En conclusión, este estudio sugiere que en el SPS no existe una predisposición a neoplasias extracolónicas, pese a que hacen falta más estudios para determinarlo.

Poliposis asociada al gen *MUTYH*

La poliposis asociada al gen *MUTYH* (PAM) es un síndrome de herencia autosómica recesiva causado por mutaciones bia-

lélicas en este gen, con un riesgo de CCR de hasta el 100%²⁹. Los individuos con mutaciones en ambos alelos de *MUTYH* presentan habitualmente un fenotipo de poliposis adenomatosa atenuada (típicamente asociada a pólipos serrados), aunque hasta en un 30% de los casos la única manifestación es el CCR a edades jóvenes³⁰. Así, las mutaciones bialélicas en *MUTYH* explican un porcentaje significativo de pacientes con poliposis adenomatosa sin mutaciones en el gen *APC* (especialmente en poliposis atenuadas).

En relación con la PAM, este año se presentaron los resultados de un estudio multicéntrico español (EPIPOLIP), cuyo objetivo es investigar la causa de la poliposis múltiple, definida por la presencia de $>$ 10 adenomas y/o pólipos hiperplásicos³¹. En este estudio se estudiaron las mutaciones prevalentes (Y176C, G393D) en *MUTYH* en 443 pacientes con múltiples pólipos, una vez descartadas otras formas hereditarias de CCR (síndrome de Lynch, PAF por mutación en *APC*). En los pacientes con mutación heterocigota para una de las mutaciones prevalentes se estudió el gen completo para descartar otras mutaciones. Treinta y dos pacientes (5,6%) presentaron mutaciones bialélicas en *MUTYH*, y en 10 de ellos una de las mutaciones fue diferente a las prevalentes. Los pacientes con PAM presentaron una mediana de 55 pólipos (rango, 10-207) con una edad media de 54 años. Un tercio de los casos (33%) presentó CCR y en un 40,6% había pólipos hiperplásicos sincrónicos. En conclusión, este estudio revela que la prevalencia de mutaciones en *MUTYH* en los pacientes con $>$ 10 pólipos colorrectales es del 5,6%. Es necesario sospechar este síndrome en pacientes con múltiples pólipos adenomatosos y/o hiperplásicos, especialmente si hay una historia familiar de CCR o pólipos con un patrón recesivo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

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.
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, Tschoegl 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. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2197 e1-7.
7. 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.
8. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Akitan-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.
9. 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.
10. Adelson M, Risby P, East J, Monahan K. Lynch syndrome: application of the revised Bethesda guidelines in clinical practice. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1.
11. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, De la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen L, et al. Strategy for the identification of Lynch syndrome in colorectal cancer patients: results from an international, multicenter, population-based, pooled-data analysis. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1.
12. East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, Guenther T, Thomas HJ, Saunders BP. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut*. 2008;57:65-70.
13. Huneburg R, Lammert F, Rabe C, Rahner N, Kahl P, Buttner R, et al. Chromocolonoscopy detects more adenomas than white light colonoscopy or narrow band imaging colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening. *Endoscopy*. 2009;41:316-22.
14. Lecomte T, Cellier C, Meatchi T, Barbier JP, Cugnenc PH, Jian R, et al. Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:897-902.
15. Stoffel EM, Turgeon DK, Stockwell DH, Zhao L, Normolle DP, Tuck MK, et al. Missed adenomas during colonoscopic surveillance in individuals with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer Prev Res (Phila)*. 2008; 1:470-5.
16. Bisschops R, Tejpar S, Willekens H, De Hertogh G, Van Cutsem E. I-SCAN detects more polyps in Lynch syndrome (HNPCC) patients: a prospective controlled randomized Back to-Back study. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1.
17. Balaguer F, Castells A. Hyperplastic polyps: are they completely innocent? *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2011;7:42-9.
18. O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:947-68, viii.
19. 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.
20. 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.
21. Rashid A, Houlihan PS, Booker S, Petersen GM, Giardiello FM, Hamilton SR. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology*. 2000;119:323-32.
22. 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.
23. 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;142 Suppl 1.
24. Vemulapalli KC, Rex DK. Failure to recognize serrated polyposis syndrome in a cohort with large sessile colorectal polyps. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1.
25. Hazewinkel Y, Tytgat KM, Van Eeden S, Fockens P, Dekker E. Feasibility and efficacy of a prospective annual surveillance protocol in serrated polyposis syndrome patients: 2 year follow up results. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1.
26. Hazewinkel Y, Koornstra JJ, Boparai KS, Van Os TA, Tytgat KM, Fockens P, et al. High adenoma detection rate in first degree relatives of patients with serrated polyposis syndrome: a prospective study. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1.
27. Van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Becx MC, Crobach LF, Van Haastert M, Ten Hove WR, et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. *Gut*. 2011;60:73-6.
28. Hazewinkel Y, Reitsma J, Koornstra JJ, Nagengast F, Van Leerdam M, Van Os TA, et al. The risk of non-colorectal malignancies in serrated polyposis syndrome patients and their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1.
29. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044-58.
30. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, Andreu M, Muñoz J, Gisbert JP, et al. Identification of *MYH* mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:379-87.
31. Guarinos C, Juárez-Quesada M, Salas-Rico R, Pérez-Carbonell L, Rodríguez-Soler M, Cubilla J, et al. Diagnosis of *MYH* associated polyposis in patients with multiple colonic polyps. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1.