

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Novedades en el cáncer colorrectal hereditario

Leticia Moreira

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal;
Síndrome hereditario;
Síndrome de Lynch;
Mutación;
Poliposis adenomatosa;
Poliposis serrada

KEYWORDS

Colorectal cancer;
Hereditary syndrome;
Lynch syndrome;
Mutation;
Adenomatous
polyposis;
Serrated polyposis

Resumen El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente en ambos sexos en España. Entre el 20-25% de los casos presentan historia familiar de dicho tumor y un 5-6% se presentan en el contexto de una mutación germinal, es decir, en el contexto de un síndrome hereditario. La importancia de identificar a los pacientes con síndromes hereditarios que predisponen a cáncer colorrectal radica en la posibilidad de poder aplicar medidas preventivas, de cribado y un manejo más adecuado tanto para ellos como para sus familiares. A continuación se detallan los estudios más relevantes sobre el cáncer colorrectal hereditario que fueron presentados este año en el congreso de la American Gastroenterological Association.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New advances in hereditary colorectal cancer

Abstract Colorectal cancer is the most frequent malignancy in both sexes in Spain. Between 20% and 25% of affected individuals have a family history of the disease, and 5% to 6% have a germ mutation, i.e. the disease develops in the context of a hereditary syndrome. The importance of identifying patients with hereditary syndromes predisposing them to colorectal cancer lies in the possibility of applying preventive measures, screening, and more appropriate management of both patients and their families. The present article outlines the most important studies presented at the congress of the American Gastroenterological Association.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio, de modo que ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados¹.

En España constituye la neoplasia más frecuente cuando se consideran ambos sexos conjuntamente, es el tercer

cáncer en los varones (tras próstata y pulmón) y el segundo en mujeres (después de mama), por lo que constituye un importante problema de salud pública. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2007 fallecieron en España 13.495 personas debido al CCR, lo que representa la segunda causa de muerte por cáncer².

El 75-80% de los CCR son esporádicos, mientras que el 20-25% restante ocurre en personas con antecedentes familiares de dicha enfermedad, lo que sugiere una susceptibilidad hereditaria (fig. 1)³.

En cuanto a los pacientes con CCR e historia familiar de este tumor, tan solo un 5-6% de los casos se asocian a una

Correo electrónico: lmoreira@clinic.ub.es

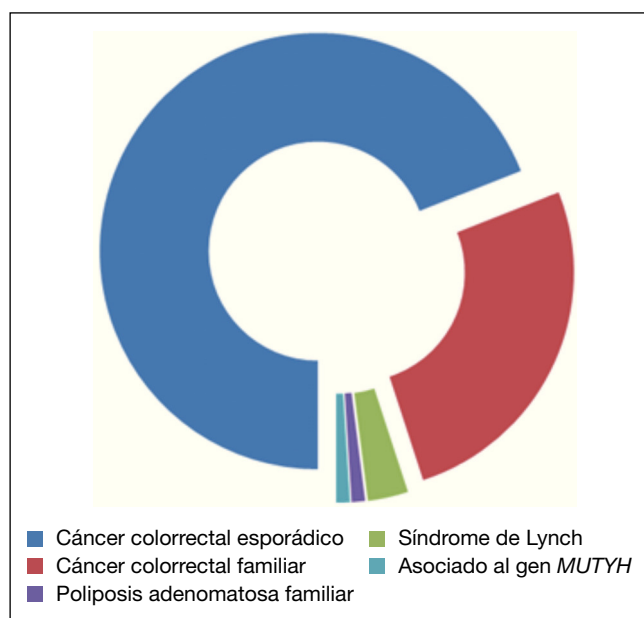


Figura 1 Clasificación clínica del cáncer colorrectal³.

mutación hereditaria conocida, y sigue un patrón de herencia mendeliano. El resto de casos en los que no se conoce una causa genética se conoce como CCR familiar, y probablemente es producto de la interacción de genes de baja penetrancia y factores ambientales⁴.

Dentro de las entidades con componente hereditario conocido se encuentran los síndromes polipósicos y los no polipósicos, que se detallan en la tabla 1⁵⁻¹⁴.

Este año, en el congreso de la American Gastroenterological Association (AGA) se presentaron algunas novedades en cuanto al CCR hereditario; a continuación se comentan las más relevantes.

Síndrome de Lynch

Es un síndrome con herencia autosómica dominante que predispone al desarrollo de diferentes tipos de tumor, principalmente CCR y cáncer de endometrio. Actualmente es la forma más frecuente de CCR hereditario y representa el 1-5% de todos los CCR. El síndrome de Lynch está causado por la presencia de una mutación germinal en alguno de los genes reparadores del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EpCAM*)¹⁵.

Los portadores de mutaciones en los genes reparadores del ADN presentan un riesgo del 60-80% de desarrollar CCR a lo largo de su vida. Es muy característica la presencia de CCR a edades jóvenes (habitualmente antes de los 45 años), el desarrollo de múltiples CCR (de forma sincrónica o metacrónica), más frecuentemente en colon derecho, y una carcinogénesis acelerada¹⁶.

Además de la elevada incidencia de CCR, los pacientes con síndrome de Lynch presentan un mayor riesgo de desarrollar ciertas neoplasias extracolónicas, principalmente cáncer de endometrio, que en las mujeres es el segundo cáncer más frecuente, con un riesgo estimado a lo largo de la vida del 40-60%. Entre las otras neoplasias del espectro

Lynch se encuentran las de ovario, estómago, vía biliar, intestino delgado, páncreas, uréter y pelvis renal, así como el cáncer de piel y los tumores del sistema nervioso central (glioblastomas y astrocitomas).

Los tumores de los pacientes con síndrome de Lynch presentan unas alteraciones moleculares características, la presencia de inestabilidad de microsatélites (IMS) y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen afectado (detectable mediante inmunohistoquímica [IHQ]), que traducen la deficiencia en el sistema de reparación del ADN.

El diagnóstico de certeza del síndrome de Lynch requiere la identificación de la mutación germinal en alguno de los genes reparadores del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EpCAM*). Sin embargo, hoy en día no se realiza análisis genético a todos los pacientes que han presentado un CCR. En este sentido se han sugerido varios criterios clínicos para la identificación de los pacientes con CCR que deben someterse a un estudio genético germinal. Fundamentalmente se han propuesto 2 enfoques: un examen molecular universal mediante el análisis de IMS y/o IHQ en todo paciente con CCR, o una estrategia más selectiva basada en criterios clínicos para seleccionar a los pacientes que deben someterse a pruebas moleculares (criterios revisados de Bethesda, criterios de Ámsterdam, recomendación de Jerusalén), así como modelos matemáticos mediante la predicción del riesgo de ser portador de una mutación (MMRpro, MMRpredict y PREMM_{1,2,6}).

En general, la llamada estrategia universal ha demostrado ser superior en cuanto a sensibilidad para el diagnóstico de síndrome de Lynch en comparación con estrategias basadas en criterios clínicos¹⁷, y el cribado molecular rutinario se está extendiendo cada vez más en los diferentes consensos. En este sentido, este año en el congreso de la AGA el grupo holandés de Steyerberg¹⁸ presentó un estudio cuyo objetivo fue establecer la relación coste-eficacia de un cribado molecular rutinario para síndrome de Lynch en pacientes con CCR de hasta 70 años de edad (criterios de Jerusalén). El estudio se llevó a cabo en una serie de base poblacional de pacientes con CCR de hasta 70 años que fueron cribados para síndrome de Lynch mediante el análisis tumoral de IMS, IHQ de las 4 proteínas del sistema de reparación del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) e hipermetilación de *MLH1*, seguido de análisis genético germinal cuando estaba indicado, es decir, cuando se detectaba alteración del sistema de reparación excluida la hipermetilación de *MLH1*. La eficacia estaba expresada en años de vida ganados (LYG), basada en el número de portadores de síndrome de Lynch detectados a partir de los pacientes con CCR y sus familiares. El coste total consistía en el diagnóstico y vigilancia, incluyendo el seguimiento ginecológico y la cirugía profiláctica en las mujeres. Los costes futuros y beneficios fueron descontados al 3% anualmente. Los resultados se calcularon para diferentes rangos de edad y se compararon con los resultados aplicando los criterios de Bethesda (criterios más ampliamente utilizados hasta hace pocos años para indicar en qué pacientes se debía hacer análisis del tumor para descartar síndrome de Lynch). El estudio incluyó 1.117 pacientes con CCR menores de 70 años, se detectaron 23 pacientes con síndrome de Lynch (7 menores de 50 años, 7 entre 51-60 años y 9 entre 61 y 70 años), así como 70 por-

Tabla 1 Síndromes de cáncer colorrectal (CCR) hereditario

Síndrome	Gen	Herencia	Riesgo acumulado de CCR, %
Poliposis adenomatosa familiar ⁶	<i>APC</i>	Autosómico dominante	100
Poliposis y CCR asociados a <i>MUTYH</i> ^{7,8}	<i>MUTYH</i>	Autosómico recesivo	80
Síndrome de Lynch ⁹	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EpCAM</i>	Autosómico dominante	60-80
Síndrome de Peutz-Jeghers ¹⁰	<i>STK11</i>	Autosómico dominante	39
Poliposis juvenil ¹¹	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	Autosómico dominante	40-60
Síndrome de Cowden ¹²	<i>PTEN</i>	Autosómico dominante	16
Poliposis serrada ^{13,14}	No conocido	No conocido	50
CCR familiar tipo X ⁵	No conocido	No conocido	No conocido

tadores más entre los familiares (14 menores de 50 años, 42 entre 51-60 años y 14 entre 61-70 años). En total, la cantidad de cribado fue de 76 LYG, o 15,9, 43,9 y 16,1 LYG por categoría de edad, respectivamente. Los criterios revisados de Bethesda identificaron 17/23 (74%) de los pacientes con síndrome de Lynch en los pacientes con CCR y 53/70 (76%) entre los familiares. La tasa de coste-efectividad incremental para el cribado de síndrome de Lynch en pacientes con CCR antes de los 70 años fue de 19.695 euros/LYG en comparación con los criterios revisados de Bethesda. Con estos datos, los autores concluyen que el cribado rutinario para síndrome de Lynch mediante el análisis tumoral con IMS, IHQ e hipermetilación de *MLH1* en pacientes con CCR menores de 70 años es una estrategia coste-efectiva de acuerdo a los estándares aceptados en la actualidad, con importantes beneficios clínicos para los portadores, tanto en pacientes con CCR como en sus familiares.

Dentro del síndrome de Lynch hay algunas situaciones clínicas especiales derivadas de esta entidad y que han sido objetivo de estudios interesantes presentados este año en el congreso americano.

Mutación germinal bialélica

Como ya se mencionó con anterioridad, el síndrome de Lynch es una enfermedad hereditaria autosómica dominante y, por tanto, con afectación germinal de un solo alelo. Sin embargo hay casos poco frecuentes de mutaciones germinales bialélicas. Los pacientes con mutación bialélica en alguno de los genes reparadores del ADN presentan característicamente clínica en la infancia, con alta incidencia de cáncer de colon, tumores hematológicos (leucemia/linfoma) y características fenotípicas similares a la neurofibromatosis (manchas *café au lait*). El fenotipo gastrointestinal incluye poliposis y cáncer de aparición precoz¹⁹.

Este año, Durno et al, en representación del consorcio internacional de *biallelic mismatch repair gene deficiency syndrome* (BMMRD), presentaron los resultados de un estudio²⁰ prospectivo, cuyo objetivo era caracterizar el fenotipo gastrointestinal en una gran cohorte de pacientes BMMRD, principalmente en cuanto a las características de los pólipos y cáncer digestivo. Este consorcio internacional fue creado en 2010 para recolectar información clínica, genética y de seguimiento de las familias con BMMRD. Los pacien-

tes se incluyeron tras la confirmación de la mutación bialélica y/o la pérdida de expresión proteica en la mucosa normal y tejido tumoral. Se incluyó un total de 35 sujetos (19 familias) de 7 países diferentes, y se pudo obtener información en la valoración gastrointestinal y del seguimiento de 24 pacientes. El 100% de los pacientes presentó pólipos o CCR a los 18 años. En cuanto a la presentación de cáncer, en total 8 pacientes presentaron 9 CCR (edad media 16,7 años; rango, 8-25), 3 presentaron CCR sincrónico (3, 4, 6 tumores cada uno) y 4 fueron diagnosticados de adenocarcinoma de intestino delgado (edad media 18 años; rango, 11-33). En lo referente a los pólipos, su número varió entre 1 y 100 por paciente, el paciente más joven con pólipos colónicos fue de 8 años y con pólipos en intestino delgado fue de 11 años. La presencia de displasia de alto grado en los pólipos colónicos apareció a una edad media de 11 años (rango, 8-11). En cuanto a mortalidad, entre los pacientes con seguimiento gastrointestinal, la mortalidad fue del 0%, 4 pacientes murieron de cáncer no digestivo. Con estos datos, el consorcio internacional de BMMRD ha concluido que la prevalencia de cáncer de colon y de intestino delgado en niños y jóvenes con BMMRD es alta y con rápida progresión de adenoma a carcinoma y se sugiere que el seguimiento del colon e intestino delgado se debe comenzar a los 5 y 8 años, respectivamente.

Probable Lynch o Lynch like

Esta situación clínica se refiere a pacientes con tumores colorrectales con IMS y pérdida de expresión proteica, pero en los que no se ha encontrado mutación germinal en los genes reparadores del ADN, por lo cual no es posible confirmar el componente hereditario y tampoco se puede realizar el estudio presintomático en los familiares. El riesgo de CCR en estas familias parece ser menor que en los pacientes con síndrome de Lynch, pero mayor que en los pacientes con CCR esporádico. Actualmente, la estrategia de vigilancia de estos pacientes y sus familiares no está bien establecida, y se tiende a realizar un cribado similar a los pacientes con síndrome de Lynch²¹.

Con el cribado de síndrome de Lynch mediante estudio del tumor, esta nueva entidad es cada vez más frecuente en nuestra práctica clínica. Actualmente se describe que hasta en la mitad de los casos con alteración del sistema de repa-

ración del ADN sin hipermetilación de *MLH1*, no se identifican mutaciones germinales y, por tanto, quedan “etiquetados” como “Lynch-like”. La etiología de esta entidad no está clara, por lo que hay diferentes explicaciones “potenciales”: a) debido a mutaciones germinales en sistema de reparación del ADN no identificadas; b) producto de mutaciones germinales en otros genes no relacionados hasta el momento, y c) secundario a mutaciones somáticas esporádicas. Estudios recientes sugieren que esta última opción puede ser la causa de un número significativo de casos. Este año, el grupo de Xavier Llor presentó un estudio²² con el objetivo de establecer la frecuencia de mutaciones somáticas en pacientes con Lynch-like. El estudio incluyó un total de 654 pacientes con CCR de forma consecutiva de una cohorte no seleccionada del Chicago Colorectal Cancer Consortium. En todos los tumores se realizó el estudio de IMS y mutaciones para *BRAF*, y en todos los tumores que presentaron IMS se analizó la hipermetilación de *MLH1* y la IHQ para las 4 proteínas del sistema de reparación del ADN. Finalmente se seleccionaron los tumores con IMS y sin hipermetilación de *MLH1* y se realizó la secuenciación del exoma para identificar mutaciones germinales y somáticas. En total 56/654 tumores tenían inestabilidad de microsatélites, de los cuales 30/56 presentaron hipermetilación de *MLH1* y pérdida de expresión proteica de *MLH1/MSH2*. De los restantes, considerados como “potenciales Lynch”, 15/23 se pudieron secuenciar. De los 15 secuenciados, los 6 pacientes sin mutación germinal presentaron mutaciones somáticas o bien una mutación y una LOH (pérdida de heterocigosidad) a nivel tumoral, pero no mutaciones germinales. No identificaron ninguna diferencia marcada en cuanto a sexo, raza, características y localización del tumor, excepto que el grupo con CCR esporádico era más joven al diagnóstico. Con esto, los autores concluyen que un número significativo de pacientes etiquetados con Lynch-like tiene mutaciones somáticas diferentes a la metilación de *MLH1*, por lo que no se deberían clasificar como tal. Al contrario que los tumores esporádicos por metilación de *MLH1*, este grupo puede presentar CCR a edad más temprana, lo que sugiere un mecanismo de carcinogénesis diferente. Finalmente sugieren que el análisis somático debería realizarse en los pacientes con Lynch-like, es decir, con alteración del sistema de reparación del ADN (no hipermetilación de *MLH1*) y sin mutación germinal identificada para descartar una etiología somática (esporádica).

Poliposis adenomatosa

La presencia de múltiples adenomas colorrectales puede estar en el contexto del síndrome de poliposis adenomatosa familiar –PAF– (clásica o atenuada) o la poliposis asociada a *MUTYH*; estas entidades representan las formas más frecuentes de poliposis gastrointestinal⁶.

La mayoría de veces, el diagnóstico clínico no es difícil, principalmente en los casos más floridos, con la presencia de múltiples adenomas colónicos, y cuando es posible se ha de confirmar con la presencia de mutación germinal de *APC* (herencia autosómica dominante) o *MUTYH* (herencia autosómica recesiva).

En la PAF clásica, el desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasio-

nan sintomatología hasta los 30-35 años de edad. Se trata de una enfermedad con un alto potencial de malignización, de manera que si no se efectúa tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollará un carcinoma colorrectal antes de los 40 años de edad; asimismo presentan también un riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas. En este sentido se ha descrito una variante denominada *PAF atenuada*, que se caracteriza por un inicio más tardío y un menor número de pólipos.

La mayoría de pacientes presenta lesiones gastroduodenales asociadas. Mientras que los pólipos gástricos suelen ser no neoplásicos (hiperplasia glandular fúndica), los pólipos duodenales son de naturaleza adenomatosa, se localizan preferentemente en la región periampular. La incidencia de pólipos duodenales aumenta con la edad y representa la afectación extracolónica más frecuente (presente en el 65-92% de los casos) y el cáncer duodenal la segunda causa de cáncer en los pacientes con PAF. Los pólipos duodenales se pueden clasificar en 4 estadios, de acuerdo a la clasificación de Spiegelman, teniendo en cuenta sus características endoscópicas e histológicas, y el estadio IV es el que tiene mayor riesgo de cáncer²³.

Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes son la hipertrofia congénita del epitelio de la retina (70-80%), los quistes epidermoides (50%), los osteomas (50-90%) y los tumores desmoides (10-15%)²⁴.

Este año, en Washington se presentó un estudio²⁵ relacionado con la principal manifestación extracolónica de la PAF, es decidir, la afectación duodenal. Como se mencionó anteriormente, los pacientes con PAF también tienen mayor riesgo de neoplasia duodenal, con adenomas duodenales en más del 50% de los casos y un riesgo de hasta el 15% de carcinoma duodenal a lo largo de la vida. Múltiples estudios han demostrado que el sulindaco inhibe los adenomas colorectales, sin embargo no ha demostrado una reducción significativa en los adenomas duodenales. La información preclínica ha mostrado que la combinación de inhibidores de COX y de EGFR disminuye el desarrollo de adenomas en intestino delgado en el 87% de los ratones con mutaciones en *APC*. Según estos hallazgos, Samadder et al²⁵ realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con el objetivo de establecer el efecto de la combinación de un inhibidor de COX (sulindaco) y un inhibidor de EGFR (erlotinib) como inhibidores de la formación de adenomas duodenales en pacientes con PAF. Los pacientes recibieron la combinación de 150 mg de sulindaco 2 veces al día y 75 mg de erlotinib diarios o pastillas placebo por 6 meses. El número total y el tamaño de los pólipos por segmento duodenal entre 0-10 cm desde el bulbo se mapearon al inicio y a los 6 meses. El principal objetivo fue un cambio en el total de la “carga” de pólipos, calculada con la suma de los diámetros de los pólipos, tras 6 meses de tratamiento. Se reclutó y aleatorizó a 92 pacientes hasta que el estudio fue suspendido de forma precoz por diferencias suficientemente significativas. De estos pacientes, 72 completaron el estudio (36 recibieron el tratamiento y 36 el placebo). Las características demográficas entre los 2 grupos eran comparables. Los efectos secundarios principales fueron exantema y diarrea, ninguno mayor de grado 2. El total de la “carga” de pólipos fue estadísticamente diferente entre el grupo placebo y el de tratamiento a los 6 meses ($p = 1 \times$

10⁹), con un 27% de aumento en el grupo control y un 40% de reducción en el grupo de tratamiento. El número total de pólipos duodenales también mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,0001$), el grupo placebo presentó un 10% de aumento y el grupo de tratamiento un 20% de disminución con respecto al inicio del estudio. Por tanto, en este estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, se demuestra que la combinación de la inhibición de COX y EGFR con sulindaco y erlotinib reduce el número total de pólipos y la “carga” total de pólipos en el duodeno de pacientes con PAF, en comparación con placebo, y este efecto es evidente tras 6 meses de tratamiento.

Síndrome de poliposis serrada

El síndrome de poliposis serrada (SPS) es una entidad de reciente descripción (conocida también como poliposis hiperplásica), que se caracteriza por la presencia de pólipos hiperplásicos (ahora denominados globalmente pólipos serrados [PS]), principalmente en colon derecho, y un aumento del riesgo de CCR²⁶.

De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como: a) 5 o más PS proximales al colon sigmoide, 2 de ellos > 10 mm de diámetro; b) cualquier número de PS proximales al sigma en sujeto con antecedentes familiares de primer grado de poliposis serrada, o c) más de 30 PS de cualquier tamaño distribuidos a lo largo del colon. Aunque arbitraria, esta definición es de gran utilidad para estandarizar el diagnóstico clínico y llevar a cabo estudios de investigación.

Tan solo el 50% de los pacientes con esta poliposis tiene historia familiar de cáncer de colon y no se ha confirmado hasta el momento una base hereditaria. Las características de este síndrome se basan en publicaciones de series de casos y hay una importante heterogeneidad en los aspectos clínicos, endoscópicos e histológicos. La edad del diagnóstico se encuentra entre los 50-60 años y existe una estrecha asociación con el tabaquismo. No se sabe con exactitud el riesgo real de CCR en este síndrome; sin embargo, con la información actual se estima una incidencia entre 40-50%²⁶. No existe evidencia de un mayor riesgo de neoplasias extra-colónicas en pacientes con SPS y sus familiares.

El tratamiento se basa en la polipectomía endoscópica, si es técnicamente posible, con control cada 1-2 años. Por el contrario, si existen pólipos irreseccables endoscópicamente o bien se diagnostica un CCR se sugiere realizar colectomía total con anastomosis ileorrectal, con posterior vigilancia con rectoscopia cada 6-12 meses²⁷.

Dado que esta entidad es de reciente aparición y su definición y manejo se realiza actualmente sobre la base de consensos y no conforme a evidencia científica, este año se presentaron varios estudios con el objetivo de tener más información que ayude a conocer mejor este síndrome y la mejor actitud a realizar con estos pacientes.

En primer lugar se presentó un estudio liderado por el Dr. Balaguer²⁸, con el objetivo de establecer el riesgo de CCR en pacientes con poliposis serrada e identificar las características clinicopatológicas asociadas a un mayor riesgo de CCR en estos pacientes. Para ello se realizó un estudio mul-

ticéntrico, retrospectivo, de marzo de 2013 a septiembre de 2014, donde se incluyeron pacientes que cumplían criterios de SPS en 18 centros del territorio español. Se analizaron la historia clínica personal, la historia familiar, los datos de las colonoscopias (inicial y de seguimiento) y los reportes de anatomía patológica. En total se incluyeron 310 pacientes, con una edad media al diagnóstico de $54,8 \pm 10$ años; 137 (42,2%) mujeres, con una media de seguimiento de 44,5 meses (28-80). La mediana de colonoscopias por paciente fue de 3 (rango, 2-4), con una media de 31,6 PS y 4,7 adenomas por paciente. Asimismo, en 249 (80%) pacientes se identificó al menos un adenoma. La frecuencia de adenoma serrado sésil, pólipo hiperplásico y adenoma serrado tradicional fue del 25, 74, y 0,6%, respectivamente. Se detectó displasia en 468/8.835 (5,3%) de los PS; 46 (15%) pacientes desarrollaron CCR a una edad de 54,5 años (rango, 20-83). De estos tumores, 10 se detectaron previos al diagnóstico de SPS, 21 al mismo tiempo y 5 durante el seguimiento. Se analizaron las principales variables clinicopatológicas con el riesgo de CCR (ajustado por edad, sexo y centro participante), y destacó la presencia de adenomas serrados sésiles proximales (*odds ratio* [OR]: 1,05; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,01-1,1; $p = 0,01$) y PS proximales con displasia de alto grado (OR: 2,14; IC del 95%, 1,01-4,6; $p = 0,04$), que eran los 2 factores independientes que se asociaban de forma significativa a la presencia de CCR. Con estos datos, los autores concluyen que los pacientes con SPS tienen un riesgo incrementado de CCR (15%), pero menor de lo publicado previamente, y que ciertas características de los pólipos (PS proximales y la presencia de displasia de alto grado) conllevan mayor riesgo de CCR. Finalmente sugieren la posibilidad de individualizar la vigilancia sobre la base de la presencia de las características de los pólipos antes mencionadas.

Otro de los estudios dirigidos a mejorar el diagnóstico y manejo del SPS fue el presentado por el grupo de la Dra. Pellisé²⁹, cuyo objetivo fue establecer el beneficio de una colonoscopia de revisión (“*second look*”) en pacientes con PS tras una colonoscopia de cribado. El estudio incluyó a todos los sujetos sometidos al programa de cribado poblacional con sangre oculta en heces positiva y que fueron sometidos a una colonoscopia ente 2010 y 2014 de los centros españoles participantes. La colonoscopia se llevó a cabo con endoscopios de luz blanca convencional siguiendo los estándares de calidad para el cribado. Se seleccionó a todos los pacientes que presentaron al menos 1 PS ≥ 5 mm proximal al ángulo esplénico o al menos 1 PS ≥ 10 mm en cualquier localización. Un total de 196/3.782 pacientes cumplieron los criterios de selección. A 82/196 (42%) se les programó una colonoscopia de “*second look*” en un tiempo medio de $11 \pm 1,5$ meses. Dicha colonoscopia se realizó por endoscopistas expertos utilizando cromoendoscopia en el 52% de los casos, imágenes de banda estrecha en el 6%, luz blanca de alta resolución en el 6% y luz blanca estándar en el 36% de los casos. De acuerdo con los hallazgos de la segunda colonoscopia, los pacientes se reagruparon en: 1) SPS, pacientes que cumplían los criterios de la OMS (ya mencionados previamente); 2) SPS-like, definido como pacientes con un número significativo de pólipos, pero que no cumplían los criterios de la OMS (a: ≥ 4 PS proximales al sigma y al menos 1 ≥ 10 mm; b: ≥ 8 PS proximales al sigma,

o c: ≥ 15 PS de cualquier tamaño a lo largo de todo el colon), y 3) PS esporádico, el resto. De todos los que se realizaron la colonoscopia “second look”, 11/82 (13%) cumplieron los criterios de SPS en la prueba inicial; los 71 restantes se clasificaron tras la segunda colonoscopia de la siguiente manera: 20 (28%) como SPS, 15 (21%) como SPS-like (9 “criterio a”; 6 “criterio b” y 5 “criterio c”) y 36 (51%) permanecieron como PS esporádicos. Los pacientes con ≥ 2 adenomas serrados sésiles o ≥ 5 PS de cualquier tamaño en la colonoscopia inicial presentaron una probabilidad del 72 y el 69% de ser reclasificados a una entidad de riesgo (SPS o SPS-like), respectivamente, tras el “second look”. Por tanto, los autores concluyen que el SPS se diagnostica frecuentemente tras una colonoscopia; sin embargo, un “second look” aumenta la rentabilidad diagnóstica de SPS en un 200% y sugiere que la presencia de ≥ 5 PS o ≥ 2 adenomas serrados sésiles en la colonoscopia inicial puede ser un indicativo óptimo para indicar una colonoscopia de “second look” tras una colonoscopia de cribado.

Por último, Jover et al presentaron un estudio³⁰ encaminado a determinar si los pacientes con múltiples PS que no cumplen los criterios de la OMS muestran un patrón clínico y molecular similar a los casos de SPS y, asimismo, a determinar el riesgo de CCR en pacientes con múltiples PS y sus familiares. Para estos objetivos se utilizó la cohorte del estudio Epipolip (registro multicéntrico del territorio español) y se incluyó a 54 pacientes que cumplían criterios de la OMS de SPS y 146 pacientes que presentaban más de 10 pólipos a lo largo de todo el colon, 50% o más eran PS (definido en este estudio como SPS-like). Se realizó el estudio de mutaciones somáticas de *KRAS* o *BRAF* en 1.504 pólipos de pacientes de ambos grupos y de un tercer grupo de 140 pacientes de PS esporádicos. Los autores encontraron que los pacientes con SPS-like mostraron un número menor de pólipos ($p < 0,001$), mayor de adenomas ($p = 0,001$) y una mayor edad al diagnóstico ($p = 0,03$) que los pacientes con SPS. No hubo diferencia en la historia familiar de CCR ni de pólipos. Molecularmente, en ambos grupos el perfil de mutaciones somáticas de *BRAF* era similar en PS (SPS 88,7%, SPS-like 78,1%, esporádico 42,3%; $p = 0,001$) y pólipos microvesiculares hiperplásicos (SPS 69,9%, SPS-like 64,9%, esporádicos 42,3%; $p = 0,001$). La tasa de incidencia de CCR fue similar en los familiares de primer grado de ambos grupos, y significativamente mayor que en familiares de casos esporádicos (SPS 3,14, SPS-like 3,45, CCR esporádico 0,48; $p < 0,001$). Por tanto, la conclusión de este estudio fue que los pacientes con PS múltiples que no cumplen los criterios de la OMS muestran un perfil clínico y molecular similar a los pacientes con SPS y que los familiares de primer grado de estos pacientes muestran un riesgo de CCR también similar al de los pacientes con SPS.

Nuevas mutaciones asociadas al cáncer colorrectal hereditario

Estudios recientes han encontrado que mutaciones germinales en los genes de la ADN polimerasa, *POLD1* y *POLE*, conllevan mayor riesgo de adenomas colorrectales múltiples y de CCR, así como de cáncer de endometrio³¹. El fenotipo clínico de los portadores de estas mutaciones aún no está bien establecido.

Este año, en el congreso americano se presentó un estudio israelí³² para ayudar a caracterizar mejor esta nueva entidad. El objetivo fue determinar, en una cohorte de sujetos, el papel de mutaciones en los genes *POLD1* y *POLE* en el CCR de aparición precoz sin alteración del sistema de reparación del ADN (MSS) y en la presencia de múltiples adenomas, así como describir la correlación genotipo-fenotipo. Se trata de un estudio caso-control prospectivo. Se incluyó a 42 sujetos con CCR MSS menores de 50 años y/o múltiples (> 10) adenomas, con estudio genético en *APC* y *MUTYH* negativos. El grupo control incluyó sujetos sanos mayores de 50 años con colonoscopia normal y sin antecedentes familiares de CCR ni de cáncer de endometrio. Se analizó el ADN germinal con un panel de 13 mutaciones. Las mutaciones analizadas fueron: a) gen *POLE*: p.D275V, p.P286R, p.S297F, p.V411L, p.L424V, p.R446Q, p.S459F y p.E277G, y b) gen *POLD1*: p.R311C, p.P327L, p.S478N, p.V759I y p.R195X. Se encontraron un total de 6 mutaciones en 42 pacientes (14,3%). De los 42 pacientes, 38 presentaban múltiples adenomas y 4 CCR precoz sin pólipos. De las 6 mutaciones, 5 fueron en pacientes con múltiples adenomas (4 de estos 5 portadores presentaron CCR MSS precoz, además de los pólipos) y 1 paciente con CCR precoz sin pólipos. El fenotipo de los portadores de mutación consistió en: adenomas avanzados, algunos pólipos hiperplásicos y CCR izquierdo. La mutación *POLE* p.E277G se asoció a un fenotipo único de manchas “café con leche” y glioblastoma multiforme. La historia familiar incluyó un espectro amplio de neoplasias: pulmón, linfoma, piel y aparato digestivo, además del CCR. Tras estos datos, los autores sugieren que las mutaciones germinales en los genes de la polimerasa *POLD1* y *POLE* son relativamente frecuentes en sujetos con CCR MSS de aparición precoz y/o adenomas múltiples, en pacientes con estudio genético en *APC* y *MUTYH* negativos y que el fenotipo clínico de los portadores de la mutación es variable e incluye poliposis mixta, CCR MSS precoz (predominio colon izquierdo) e historia familiar de cáncer.

Finalmente, en el mismo sentido de búsqueda de nuevas alteraciones genéticas que justifiquen el CCR de aparición precoz, este año en Washington se presentó un estudio³³ cuyo objetivo era determinar el papel de otros genes en el CCR diagnosticado antes de los 50 años. Se incluyó a 16 pacientes menores de 50 años con CCR, con estudio genético germinal negativo, y se les realizó estudio mediante secuenciación de nueva generación de un panel de 124 genes implicados en cáncer. Posteriormente se utilizó una cohorte de validación en otros pacientes con CCR joven, mediante secuenciación por Sanger. En total se incluyeron 16 muestras secuenciadas en el panel de 124 genes. Se encontró un promedio de 5 variantes por sujeto (rango, 0-14), destacaba la identificación de 3 sujetos (19%) con una mutación missense en *HNF1A* (A98V, rs1800574), que posteriormente se validó en una cohorte independiente de 52 pacientes con CCR joven donde se confirmó la misma variante *HNF1A* en 5 sujetos más (10%). La media de edad de los 8 pacientes con la variante *HNF1A* fue de 40,3 años (rango, 22-48) y todos con el sistema de reparación del ADN intacto. Tres de los 8 pacientes presentaron otros tumores (tiroides, cervical y tumor estromal gastrointestinal). Asimismo, 3 CCR presentaban sobreexpresión de *HNF1A* detectada mediante IHQ. Finalmente se completó el estudio con experimentos in vitro, donde se demostró que la

proteína del gen no mutado y de la variante exhibe efectos contrarios en la regulación del promotor de beta-catenina, lo que sugiere que esta variante missense altera la función reguladora transcripcional. Con esto se puede concluir que la variante germinal en *HNF1A* (A98V) está sobrerrepresentada entre sujetos con CCR joven y los hallazgos de los autores evidencian que la variante missense A98V altera la regulación de la expresión génica de beta-catenina sugiriendo un mecanismo de mayor riesgo de cáncer.

Conclusiones

- La estrategia de cribado de síndrome de Lynch en el tumor en todos los pacientes menores de 70 años (por medio de análisis del sistema de reparación del ADN) es coste-eficiente.
- El síndrome de BMMRD presenta una alta prevalencia de cáncer de colon y de intestino delgado en niños y jóvenes, con rápida progresión de adenoma a carcinoma, por lo que es conveniente iniciar el cribado de dichas neoplasias a los 5 y 8 años, respectivamente.
- El análisis somático debería realizarse en los pacientes con Lynch-like para descartar una etiología somática (esporádica).
- La combinación de la inhibición de COX y EGFR con sulindaco y erlotinib reduce la afectación por poliposis duodenal en pacientes con PAF.
- Los pacientes con SPS tienen un riesgo incrementado de CCR (15%), y este riesgo es mayor en los que presentan PS proximales y displasia de alto grado.
- La realización de una colonoscopia de “second look” en pacientes con PS aumenta de forma significativa la rentabilidad diagnóstica de SPS, principalmente en los que presentan ≥ 5 PS o ≥ 2 adenomas serrados sésiles en la colonoscopia inicial.
- Los pacientes con PS múltiples que no cumplen los criterios de la OMS muestran un perfil clínico y molecular similar al de los pacientes con SPS, y los familiares de primer grado de estos pacientes muestran un riesgo de CCR también similar al de los pacientes con SPS.
- Las mutaciones germinales en los genes de la polimerasa *POLD1* y *POLE* son relativamente frecuentes en sujetos con CCR MSS de aparición precoz y/o adenomas múltiples, en pacientes con estudio genético en *APC* y *MUTYH* negativos.
- La variante germinal en *HNF1A* (A98V) está sobrerrepresentada entre sujetos con CCR joven y puede representar un mecanismo de mayor riesgo de cáncer (ya que altera la regulación de la beta-catenina).

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-49.
2. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 3:iii76-82.
3. 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.
4. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044-58.
5. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J*. 2011;17:405-15.
6. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:385-98.
7. 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.
8. Balaguer F. Gastroenterological oncology: in patients with colorectal cancer, when should the presence of mutations in the MYH gene be suspected? *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:536-7.
9. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009;76:1-18.
10. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59:975-86.
11. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1634-40.
12. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010;139:1927-33.
13. Carballal S, Moreira L, Balaguer F. Serrated polyps and serrated polyposis syndrome. *Cir Esp*. 2013;91:141-8.
14. Balaguer F. Genetics of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35 Suppl 1:74-9.
15. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009;76:1-18.
16. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919-32.
17. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, De la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen L, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012;308:1555-65.
18. Leenen H, Bekker-de Grob E, Wagner A, Van Lier M, Spaander M, Bruno, et al. M. Cost-effectiveness of routine screening for Lynch syndrome in colorectal cancer patients up to 70 years of age. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:558.
19. Felton KE, Gilchrist DM, Andrew SE. Constitutive deficiency in DNA mismatch repair: is it time for Lynch III? *Clin Genet*. 2007;71:499-500.
20. Durno C, Aronson M, Tabori U, Gallinger S, Cohen S, Dvir R, et al. Gastrointestinal (GI) findings in patients with biallelic mismatch repair (BMMRD) gene deficiency syndrome: report from the International Consortium. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:110-1.
21. Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, Zapater P, Castillejo A, Barbera VM, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology*. 2013;144:926-32 e1.
22. Xicola R, Carroll T, Emmady R, Alagiozian-Angelova V, Alvikas J, Marwaha P, et al. Somatic mutations in the mismatch repair

- system are responsible for a majority of unexplained Lynch syndrome cases: time to revise Lnc Syndrome screening? *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:570.
23. Biasco G, Pantaleo MA, Di Febo G, Calabrese C, Brandi G, Bulow S. Risk of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2004;53:1547.
24. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, De Vries J, Kleibeuker JH, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2439-50.
25. Samadder J, Neklason D, Kanth P, Byrne K, Samowitz W, Jassperson K, et al. Effect of COX and EGFR inhibition on duodenal neoplasia in familial adenomatous polyposis: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:93-4.
26. 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.
27. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37:25-46.
28. Carballal S, Rodríguez D, López-Cerón M, Moreira L, Leoz ML, Baiges A, et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: results from a multicenter Nation-Wide Study. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:556-7.
29. Rivero-Sánchez L, López-Cerón M, Carballal S, Bessa X, Hernández C, Serradesanferm A, et al. Second look colonoscopy increases the yield of serrated polyposis syndrome diagnosis in CCR screening population. *Gastrointest Endosc*. 2015;81 Suppl:AB276-7.
30. Jover R, Guarinos C, Egoavil C, Juárez-Quesada M, Rodríguez-Soler M, Hernández-Illán E, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with multiple serrated polyps who do not fulfill criteria for serrated polyposis syndrome. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:559.
31. 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.
32. Rosner G, Elya R, Bercovich D, Santo E, Halpern Z, Kariv R. Mutations in DNA polymerase genes (*POLD1* & *POLE*) in Individuals Having Early-Onset Colorectal Cancer and/or Multiple Adenomas. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:63.
33. Stoffel E, Koeppe E, Zuhlke K, Appelman H, Essien B, Potenhauer A, et al. Germline variant in *Hnf1a* is overrepresented among individuals with young onset colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:556.