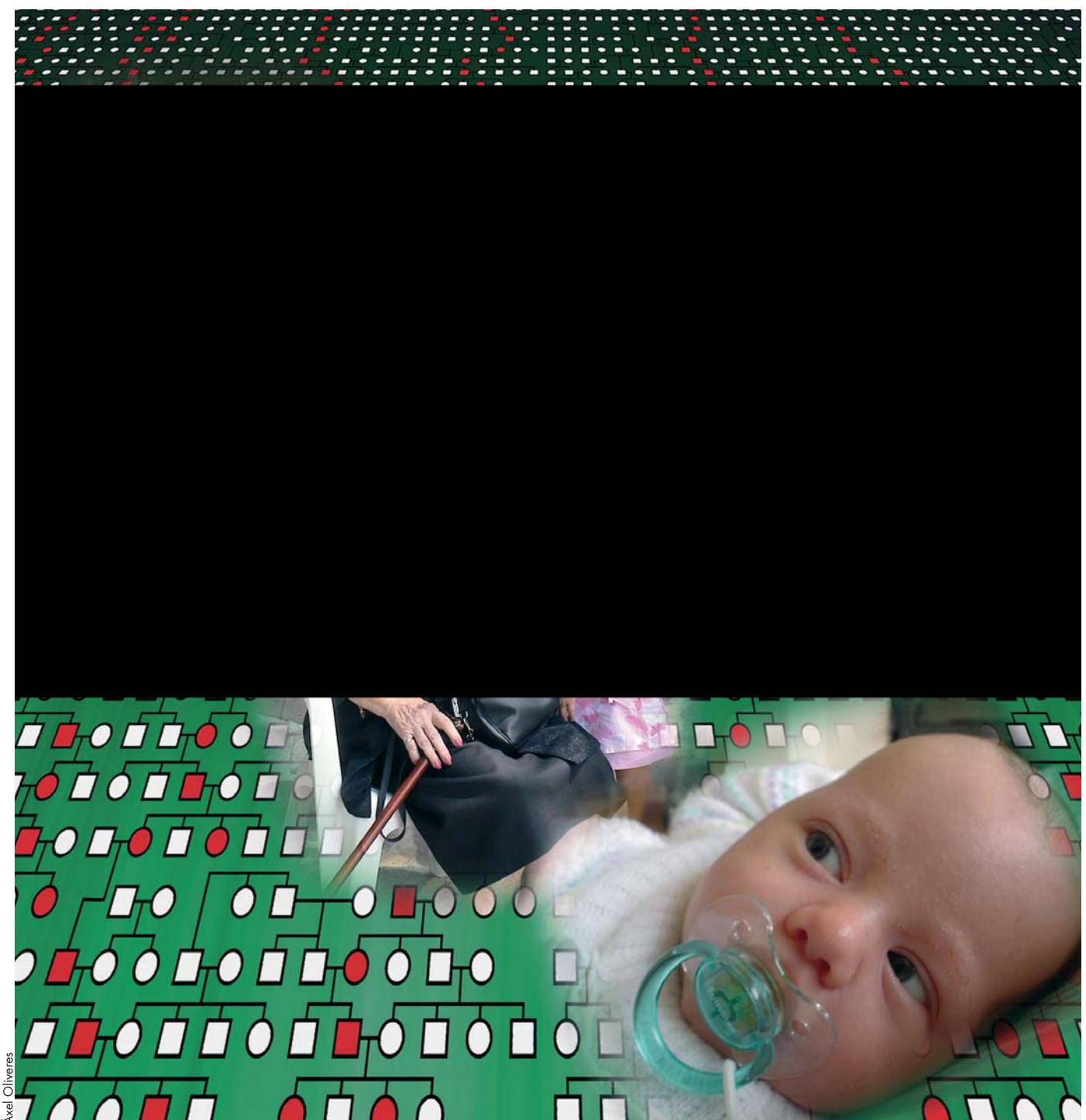


Utilidad de los programas de cribado

FRANCISCO RODRÍGUEZ-MORANTA Y FRANCESC BALAGUER

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Instituto de Salud Carlos III. Barcelona. España.



I. Cáncer colorrectal hereditario

FRANCISCO RODRÍGUEZ-MORANTA Y FRANCESC BALAGUER

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Instituto de Salud Carlos III. Barcelona. España.

Puntos clave

El análisis del gen *APC* permite confirmar el diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar y realizar el diagnóstico presintomático a los familiares con riesgo.

El análisis de los genes reparadores del ADN (*MSH2* y *MLH1*) permite confirmar el diagnóstico de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis y realizar el diagnóstico presintomático a los familiares con riesgo.

Ambos análisis son coste-efectivos, ya que favorecen que el cribado endoscópico se realice únicamente en los miembros portadores de mutaciones.

Los pacientes o familiares con riesgo de cáncer colorrectal hereditario deben ser remitidos a unidades especializadas para su registro y atención.

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en España. Un pequeño porcentaje de casos (2-3%) corresponde a formas hereditarias (tabla 1); entre ellas, las más importantes son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP). Las estrategias de cribado de que se dispone en la actualidad para estas formas de CCR hereditario han demostrado disminuir la incidencia y mortalidad por CCR e incluyen el análisis genético y el cribado endoscópico¹.

Cribado en la poliposis adenomatosa familiar

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen *APC*². En un 30-40% de los casos no existen antecedentes familiares y probablemente se deben a mutaciones *de novo*³. El diagnóstico clínico de PAF se establece cuando un individuo tiene más de 100 adenomas colorrectales o cuando tiene múltiples adenomas y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado.

Tabla 1. Formas hereditarias de cáncer colorrectal. Características clínicas y variantes de la poliposis adenomatosa familiar y del cáncer colorrectal no asociado a poliposis

Síndrome	Gen	Rasgos fenotípicos característicos
PAF clásica	APC	Más de 100 adenomas colorrectales. Riesgo de CCR del 100% (< 50 años). Hipertrofia glandular fúnica, adenomas y adenocarcinomas gastroduodenales y ampulares, hipertrofia epitelio pigmentario retina, tumores desmoides, osteomas, quistes epidermoides
PAF atenuada	APC	Variante de PAF. Menor número de pólipos (20-100), predominio en colon derecho, edad de presentación más tardía que la PAF clásica
Síndrome de Gardner	APC	Variante de PAF. Asociación con adenomas y pólipos hiperplásicos gastroduodenales, tumores de partes blandas, osteomas
Síndrome de Turcot tipo 2	APC	Variante de PAF. Asociación con tumores del sistema nervioso central (fundamentalmente meduloblastomas)
CCHNP (Síndrome de Lynch)	MMR	Desarrollo precoz de CCR (< 50 años), lesiones sincrónicas o metacrónicas frecuentes. Riesgo elevado de neoplasia en endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vía biliar, intestino delgado
Síndrome Muir Torre	MMR	Variante de CCHNP. Asociación con queratoacantomas, adenomas sebáceos, adenocarcinomas sebáceos
Síndrome Turcot tipo 1	MMR	Variante de CCHNP. Asociación con tumores del sistema nervioso central (fundamentalmente glioblastomas)

PAF: poliposis adenomatosa familiar; CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico; APC: poliposis adenomatosa familiar; MMR: variantes de genes reparadores (los más frecuentes, *MSH2*, *MLH1*); CCR: cáncer colorrectal.

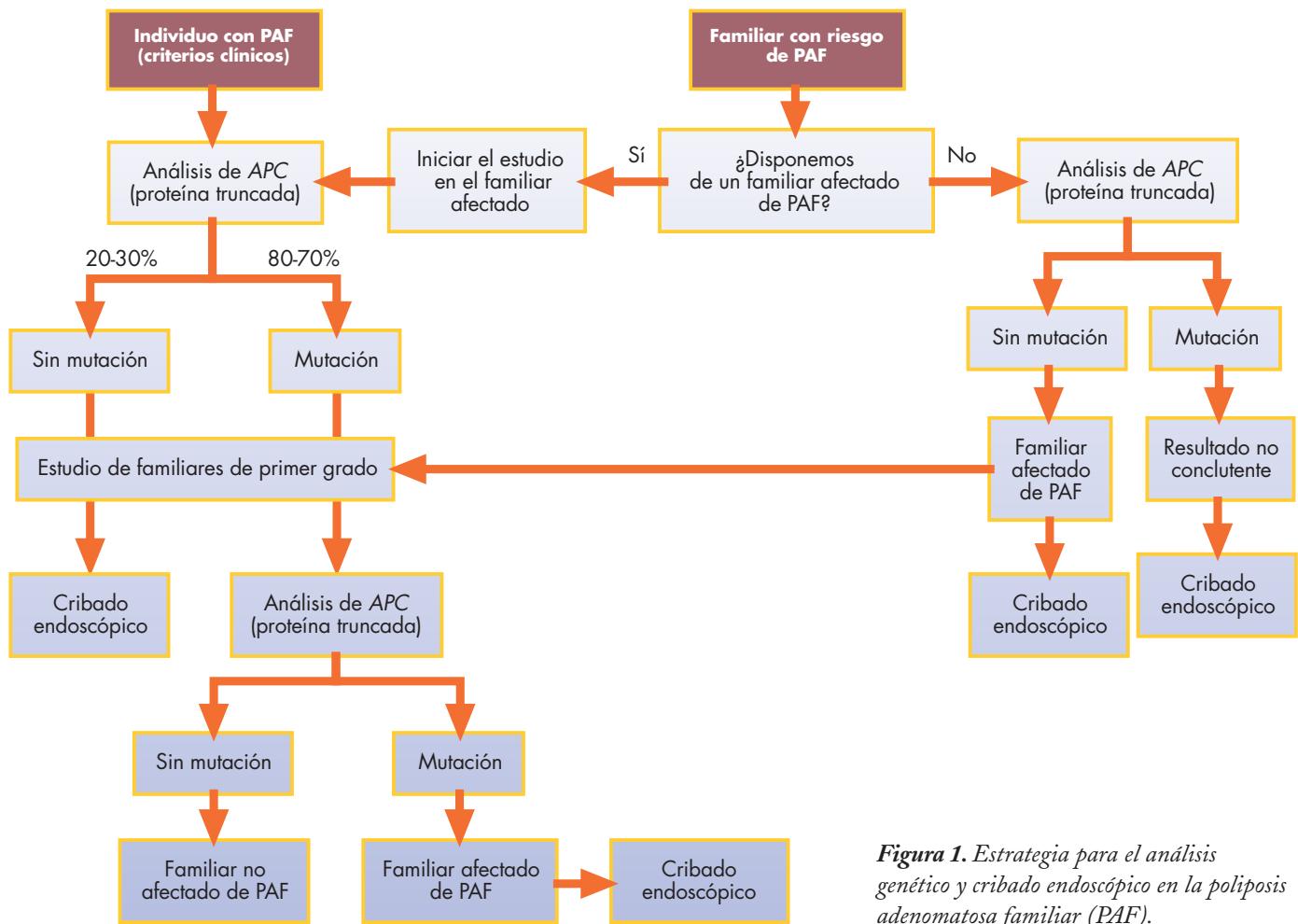


Figura 1. Estrategia para el análisis genético y cribado endoscópico en la poliposis adenomatosa familiar (PAF).

do de PAF^{4,5}. La identificación de una mutación germinal en el gen *APC* permite confirmar el diagnóstico de PAF. Sin embargo, en el 20-30% de familias con PAF no es posible identificar la mutación causal^{3,6}.

El análisis genético de *APC* está indicado para confirmar el diagnóstico de PAF y PAF atenuada⁵ y debe considerarse en cualquier persona con diagnóstico clínico de PAF, especialmente si tiene familiares de primer grado menores de 40 años que aún no han desarrollado la enfermedad. Además, permite el diagnóstico presintomático de los familiares en riesgo^{3,5,6} y, con ello, racionalizar el cribado familiar. Existen múltiples métodos disponibles para el análisis del gen *APC* a partir de ADN leucocitario de sangre periférica. La secuenciación proporciona la máxima sensibilidad para la detección de mutaciones; sin embargo, la prueba de la proteína truncada es menos laboriosa y posee como ventaja que selecciona las mutaciones con potencial implicación patogénica⁷.

La evaluación de los individuos con riesgo debe iniciarse siempre con el análisis de un familiar afectado⁵. Si se detecta la mutación en un individuo afectado, el análisis genético de los restantes familiares en situación de riesgo proporcionará resultados verdadero-positivos y verdadero-negativos^{5,8}. Por el contrario, si no se identifica la mutación del gen *APC* en un individuo afectado, es inútil efectuar el análisis genético de los familiares con riesgo, dado que el resultado no será concluyente (fig. 1).

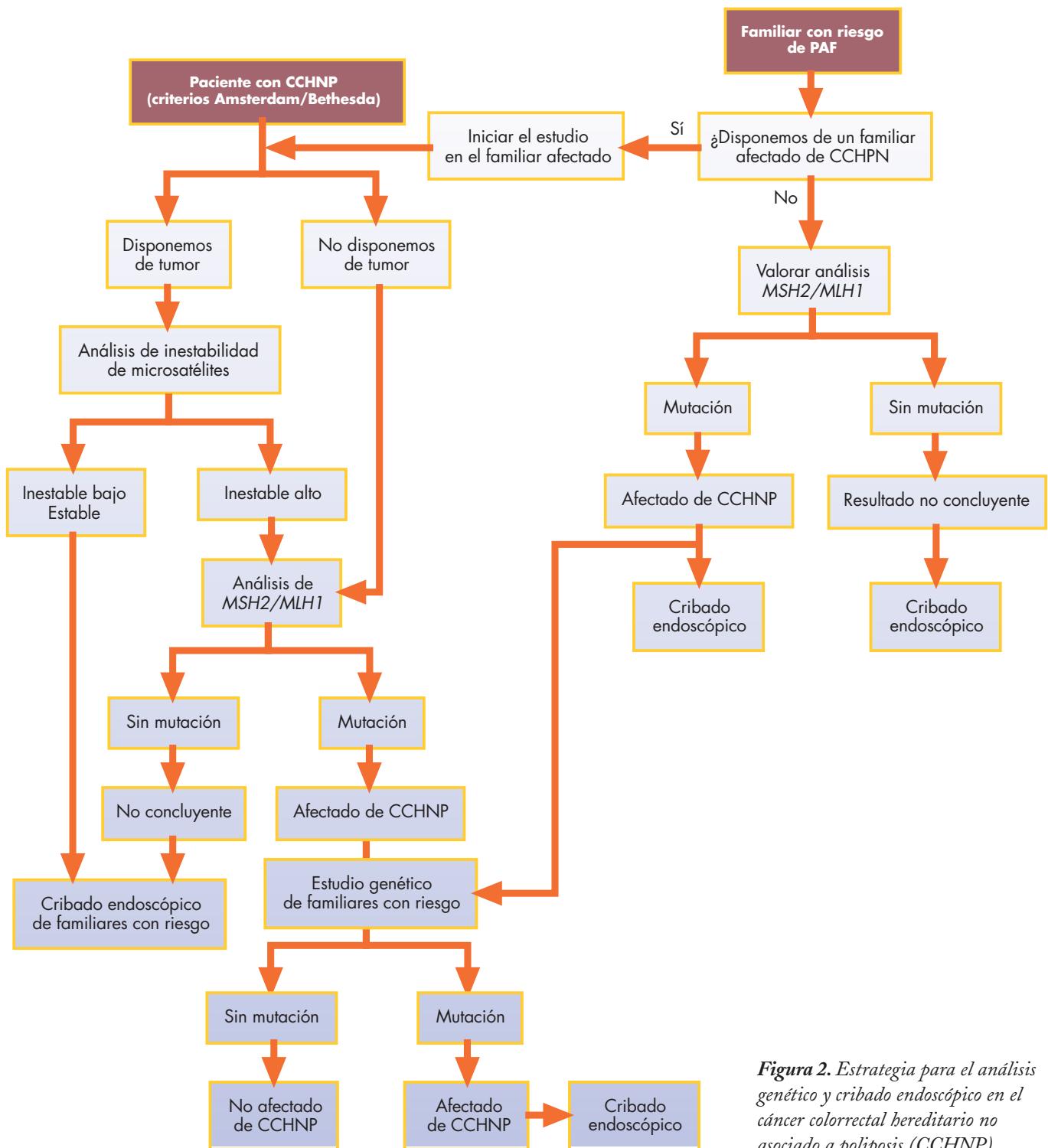
Cuando no se puede evaluar a ningún individuo afectado, el análisis genético puede efectuarse directamente en los fami-

liares en situación de riesgo. En este caso, el análisis únicamente puede proporcionar resultados positivos o no concluyentes, mientras que un resultado verdadero-negativo sólo puede establecerse si se obtiene un resultado positivo en otro familiar en situación de riesgo^{1,5,8}.

A los familiares con riesgo (portadores de mutaciones o pertenientes a familias con PAF en las que no ha sido posible identificar la mutación causal) debería ofrecerse una endoscopia anual desde los 13-15 hasta los 30-35 años y, posteriormente, a intervalos de 5 años hasta los 50-60 años^{5,6}. En la PAF clásica, debido a que los adenomas aparecen difusamente en todo el colon, la realización de una sigmoidoscopia es suficiente para establecer si un individuo expresa la enfermedad^{5,6}. Si se sospecha una PAF atenuada, el cribado debe iniciarse alrededor de los 15-25 años, en función de la edad de presentación en los familiares⁹. En estos pacientes es conveniente realizar una colonoscopia completa debido a la tendencia a presentar pólipos exclusivamente en el colon derecho⁹ (fig. 1).

Cribado de las manifestaciones extracolónicas

Los pacientes con PAF tienen un riesgo incrementado de presentar adenomas y adenocarcinoma duodenal (riesgo relativo [RR] = 331; IC del 95%, 133-681) o ampular (RR = 124; IC del 95%, 34-317)¹⁰. Aunque no hay estudios que evalúen la eficacia de una vigilancia endoscópica, se aconseja realizar una endoscopia gastroduodenal cada 3 años a partir de los 30



años de edad. Si se detectan adenomas periampulares en estadios III y IV de Spigelman, el intervalo entre exploraciones debería ser menor (6-12 meses)⁶.

El carcinoma papilar de tiroides se presenta en el 2% de los pacientes con PAF. Dada la baja incidencia de estos tumores no está justificado un cribado específico, si bien algunos autores sugieren la realización de una ecografía tiroidea anual o bienal⁵. Para el diagnóstico precoz del hepatoblastoma en los hijos de pacientes afectados de PAF, se ha sugerido la determinación periódica de alfafetoproteína y una ecografía desde el nacimiento hasta los 5 años de edad¹¹.

Cribado en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis

El CCHNP es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante debida a mutaciones germinales en genes reparadores del ADN, la gran mayoría en *MSH2* (38%) y *MLH1* (59%)^{12,13}. El diagnóstico clínico de CCHNP se establece a partir de la historia familiar y se basa en los criterios de Amsterdam II (tabla 2)¹⁴.

La identificación de una mutación germinal en algunos de los genes reparadores del ADN confirma el diagnóstico molecu-

lar de CCHNP (45-65% de los pacientes que cumplen los criterios de Amsterdam¹⁵). En el resto de pacientes que cumplen estos criterios no es posible identificar la mutación causal^{16,17}. Por lo contrario, familias que no cumplen los criterios de Amsterdam pueden presentar mutaciones germinales en estos genes¹⁸. La alteración de estos genes comporta la acumulación de múltiples mutaciones somáticas que afectan a fragmentos repetitivos de ADN (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma, lo que constituye un marcador fenotípico de esta entidad (fenómeno de inestabilidad de microsatélites)⁵.

Los criterios de Bethesda¹⁹ (tabla 2), menos restrictivos que los de Amsterdam, se desarrollaron para identificar a pacientes con una elevada probabilidad de presentar un CCHNP en los que estaría indicado determinar la presencia del fenómeno de inestabilidad de microsatélites en el seno del tumor. En los pacientes con inestabilidad de microsatélites debería investigarse la presencia de mutaciones en los genes reparadores del ADN¹⁹ (fig. 2).

Más del 95% de CCR en pacientes con CCHNP presenta inestabilidad de microsatélites, mientras que sólo lo presenta un 10-15% de los tumores en pacientes con CCR esporádico⁵. Es-

ta circunstancia apoya la conveniencia de evaluar la presencia de inestabilidad de microsatélites como procedimiento de selección previo de los individuos con una mayor probabilidad de presentar mutaciones en los genes implicados en el CCHNP, con lo que se consigue aumentar el rendimiento del análisis genético^{5,19}. El análisis genético de los genes reparadores del ADN también permite el diagnóstico presintomático de los familiares en situación de riesgo^{3,5,6}. Debe ofrecerse a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes.

Existen diversos métodos disponibles para el análisis de los genes *MSH2* y *MLH1* (secuenciación, CSGE, SSCP, prueba de la proteína truncada), todos ellos a partir de ADN leucocitario obtenidos de sangre periférica. Se han propuesto dos aproximaciones para la indicación del análisis genético. La primera de ellas se basa en la indicación de la prueba en función de la historia familiar, empleando los criterios de Amsterdam II¹⁴ o algunos de los criterios de Bethesda modificados⁵ (tabla 2). Una aproximación alternativa es la indicación del análisis genético tras la realización del análisis de inestabilidad de microsatélites en tejido tumoral de los pacientes que cumplen alguno de los criterios de Bethesda modificados^{19,20} (fig. 2).

En la actualidad se han consensuado los marcadores que deben utilizarse para establecer la presencia o ausencia de inestabilidad de microsatélites en un tumor (*BAT25*, *BAT26*, *D5S346*, *D2S123*, *D17S250*)²⁰. De acuerdo con estas recomendaciones, los resultados deberían ser referidos como inestable alto (más de 1 marcador afectado), inestable bajo (1 marcador afectado) o estable (ningún marcador afectado). En los pacientes con tumores con inestabilidad alta está indicado realizar el análisis mutacional de los genes *MSH2* y *MLH1*. La realización de inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras *MSH2* y *MLH1* puede facilitar el análisis mutacional al dirigirlo hacia el gen que codifica para la proteína no expresada. Contrariamente, en los pacientes con tumores con inestabilidad baja o estabilidad no está indicado efectuar el análisis mutacional, dado que es improbable que tengan mutaciones en estos genes. Por último, si no es posible realizar el análisis de la inestabilidad de microsatélites en el individuo afectado o si el paciente o individuo pertenece a una familia que cumple alguno de los 3 primeros criterios de Bethesda modificados, puede valorarse la posibilidad de efectuar directamente el análisis mutacional en el individuo afectado (fig. 2).

El cribado endoscópico del CCR en el CCHNP es eficaz y va dirigido a la identificación y resección de pólipos adenomatosos, así como a la detección de carcinomas en fases iniciales de su desarrollo⁹. El cribado endoscópico en familias con CCHNP ha demostrado una reducción en la incidencia y mortalidad por CCR²¹. No existen estudios dirigidos específicamente a establecer el intervalo idóneo entre exploraciones, aunque se ha descrito la aparición de CCR a los 2 o 3 años de haberse realizado una colonoscopia negativa^{21,22}. Esta circunstancia, junto con el hecho de que la progresión desde adenoma a carcinoma es más rápida en el CCHNP que en los tumores esporádicos¹², justificaría un intervalo más corto (1 o 2 años) entre exploraciones. Por otra parte, aunque no existe evidencia directa, se recomienda iniciar el cribado endoscópico a partir de los 20-25 años o 10 años antes de la

Tabla 2. Criterios de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis

Criterios clínicos de Amsterdam II
Tres o más familiares afectados de una neoplasia asociada a CCHNP (CCR, endometrio, intestino delgado, uréter, pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos, y
Dos o más generaciones sucesivas afectadas, y
Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad, y
Exclusión de PAF en los casos de CCR
Criterios de Bethesda modificados
Pacientes con CCR que pertenecen a familias que cumplen los criterios de Amsterdam
Pacientes con 2 neoplasias asociadas al CCHNP, incluyendo CCR sincrónico o metacrónico y cáncer extracolónico (endometrio, ovario, estómago, hepatobiliar, intestino delgado, uréter o pelvis renal)
Pacientes con CCR y un familiar de primer grado con CCR, neoplasia extracolónica asociada al CCHNP o adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años y el adenoma antes de los 40 años de edad
Pacientes con CCR o cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 50 años de edad
Pacientes con CCR localizado en el colon derecho e histológicamente indiferenciado diagnosticado antes de los 50 años de edad
Pacientes con CCR tipo células en anillo de sella diagnosticado antes de los 50 años de edad
Pacientes con adenoma colorrectal diagnosticado antes de los 40 años de edad

CCR: Cáncer colorrectal; PAF: poliposis adenomatosa familiar; CCHNP: cáncer colorrectal no asociado a poliposis.

edad de diagnóstico del CCR en el familiar afectado más joven, escogiendo la opción que primero ocurra^{1,5,6,23}.

Cribado de las neoplasias extracolónicas

La neoplasia extracolónica más frecuente en el CCHNP es la de endometrio. Aunque existen ciertas discrepancias a cerca de su utilidad, la mayoría de grupos recomiendan su cribado sistemático mediante ultrasonografía a partir de los 25-35 años de edad²⁴. El cribado de otras neoplasias, como la de estómago (incidencia del 13%), ovario (12%), vías urinarias (4%), sistema nervioso central (3,7%), pelvis renal (3,3%) y vía biliar (2%)²⁵ podría estar justificado en familias con agrupación de alguna de ellas, si bien su eficacia no ha sido demostrada.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■■ Ensayo clínico controlado

1. ●● Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familiar y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4, 2004.
2. ●● Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331:1694-702.
3. Jarvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut* 2003;52:19ii-22.
4. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991;66:589-600.
5. ● Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:198-213.
6. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51(Suppl 5):V21-7.

7. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;329:1982-7.
8. ● American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:195-7.
9. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.
10. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992;102:1980-2.
11. Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, Luce MC, Cayouette MC, Bacon J, et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1996;39:867-9.
12. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138:560-70.
13. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-32.
14. 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.
15. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996;2:169-74.
16. Jass JR, Pokos V, Arnold JL, Cottier DS, Jeevaratnam P, Van de Water NS, et al. Colorectal neoplasms detected colonoscopically in at-risk members of colorectal cancer families stratified by the demonstration of DNA microsatellite instability. *J Mol Med* 1996;74:547-51.
17. Lewis CM, Neuhausen SL, Daley D, Black FJ, Swensen J, Burt RW, et al. Genetic heterogeneity and unmapped genes for colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56:1382-8.
18. Beck NE, Tomlinson IP, Homfray T, Hodgson SV, Harocopos CJ, Bodmer WF. Genetic testing is important in families with a history suggestive of hereditary non-polyposis colorectal cancer even if the Amsterdam criteria are not fulfilled. *Br J Surg* 1997;84:233-7.
19. Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-62.
20. 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.
21. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collar 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.
22. Lynch P. If aggressive surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer is now state of the art, are there any challenges left? *Gastroenterology* 2000;118:969-71.
23. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003;124:1574-94.
24. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:27-43.
25. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-8.