



Protocolo sobre el manejo del paciente con carcinoma colorrectal familiar y hereditario

B. Peñas*, E. Tavío, C. Teruel Sánchez-Vegazo y M. Aicart-Ramos

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. Universidad de Alcalá, IRYCIS, CIBEREHD. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Cáncer colorrectal
- Síndrome de Lynch
- Inestabilidad de microsátélites
- Proteínas reparadoras del DNA
- Cáncer colorrectal familiar tipo X

Keywords:

- Colorectal cancer
- Lynch Syndrome
- Microsatellite instability
- DNA mismatch repair proteins
- Familial colorectal cancer type X

Resumen

Introducción. Aproximadamente un 5-6% de todos los cánceres colorrectales (CCR) se asocia a la presencia de mutaciones germinales que confieren una predisposición hereditaria al mismo.

Métodos de cribado. La identificación de las familias portadoras de estos síndromes es importante ya que las estrategias de cribado y diagnóstico precoz en estos pacientes han demostrado reducir la incidencia y morbimortalidad por CCR.

Abstract

Protocol for the management of patients with familial or hereditary colorectal carcinoma

Introduction. Approximately 5-6% of all colorectal cancers (CRC) is associated with the presence of germline mutations that confer a hereditary predisposition to CRC.

Screening methods. The identification of families carrying these syndromes is important because strategies for screening and early diagnosis in these patients have been shown to reduce the incidence, morbidity and mortality from CRC.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor maligno más prevalente en España y constituye la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en nuestro país¹. Aunque la mayoría de los CCR se producen en la población de manera esporádica (cerca del 70%), hasta un 25-26% se da en pacientes con antecedentes familiares de CCR pero que no cumplen criterios de enfermedades genéticas, y el otro 5-6% está asociado a mutaciones germinales que confieren una predisposición hereditaria al desarrollo del mismo¹.

Es en este último grupo de pacientes donde se deben aplicar estrategias diagnósticas específicas para identificar a

aquellos que pertenecen a familias con síndromes hereditarios. Su relevancia clínica radica en que el desarrollo de las neoplasias con frecuencia se presenta a una edad más temprana que en la población general y, por tanto, contribuyen de una forma más importante a la cantidad de años perdidos de vida. Además, los protocolos de cribado y diagnóstico precoz en estos pacientes han demostrado ser eficaces en la reducción de la incidencia y la mortalidad por CCR².

Estos síndromes hereditarios que predisponen al desarrollo de CCR y a menudo también a neoplasias en otros órganos, se subdividen en polipósicos, definidos por la presencia de numerosos pólipos, principalmente en el colon (hasta más de 1.000 en algunas entidades) pero también a otros niveles del tracto digestivo, y no polipósicos, donde la presencia de pólipos no es el rasgo principal de la enfermedad. Entre los primeros se encuentran la poliposis adenomatosa familiar (PAF) tanto en su forma clásica como atenuada,

*Correspondencia

Correo electrónico: beatriz.penyas@gmail.com

la poliposis asociada al gen MYUTH, el síndrome de poliposis serrada y los síndromes polipoideos hamartomatosos; en los segundos destaca el síndrome de Lynch y el CCR hereditario tipo X. La tercera forma de presentación, y la menos entendida, se conoce como CCR familiar. En ella, existe agregación familiar de CCR, pero no tiene un patrón hereditario consistente y se desconoce la mutación que predispone a su desarrollo.

¿Cuándo sospechar un cáncer colorrectal hereditario?

La realización de un árbol genealógico detallado, junto con una exhaustiva historia familiar es la base del diagnóstico de este tipo de entidades. En él se deben recoger los datos de al menos 3 generaciones, especificando el tipo de cáncer padecido por cada familiar afecto y la edad en el momento del diagnóstico del mismo, intentando tener confirmación histológica de todas las neoplasias desarrolladas en la familia. Además, hay que reseñar aquellas otras patologías, aunque sean benignas, que puedan estar relacionadas con los síndromes que queremos descartar (por ejemplo, la presencia de adenomas colónicos).

Esta información, con frecuencia, será fundamental para identificar un posible síndrome de CCR hereditario, ya que la aproximación diagnóstica muchas veces se sustenta en criterios clínicos basados en antecedentes familiares y personales de determinadas neoplasias. Posteriormente, las pruebas moleculares y genéticas aportarán la verificación a este diagnóstico cuando identifiquen una mutación relacionada con el síndrome en la línea germinal. Esto permitirá realizar el consejo y test genético a los familiares del sujeto afecto, si así lo desean, para poder establecer un protocolo de vigilancia estrecha.

Debido al abordaje multidisciplinar que requieren estos pacientes, la creación de unidades de alto riesgo de CCR es recomendable, ya que en ellas se aporta una visión global de la enfermedad, desde la sospecha diagnóstica del síndrome, hasta la confirmación genética y el posterior seguimiento de los individuos afectados.

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch es el CCR hereditario más frecuente, constituyendo el 1-3% de todos los CCR. Se trata de una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante debida a mutaciones germinales en genes reparadores del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*)³.

Se caracteriza por el desarrollo temprano de CCR (con un riesgo acumulado del 30-70% según la mutación responsable), de predominio en colon derecho y una elevada tendencia a presentar neoplasias sincrónicas o metacrónicas. Los individuos portadores de esta enfermedad además tienen un riesgo incrementado de desarrollar neoplasias en otros órganos, principalmente en el endometrio (30-60%) y en mucho menor porcentaje (en general menor del 10%) en el tracto urinario, intestino delgado, ovario, estómago, páncreas, vía biliar y cerebro. Si se asocia con glioblastomas re-

cibe el nombre de síndrome de Turcot, y si presenta tumores cutáneos (queratoacantomas, adenomas sebáceos o adenocarcinomas sebáceos) síndrome de Muir-Torre.

La alteración del sistema reparador del ADN conlleva la acumulación de múltiples mutaciones somáticas que afectan de manera preferente a fragmentos repetitivos de ADN (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma, fenómeno denominado inestabilidad de microsatélites (IMS) y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado. Dado que más del 90% de los CCR en el seno del síndrome de Lynch presentan IMS y/o pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras del ADN, ambas alteraciones se consideran marcadores fenotípicos de la enfermedad y constituyen una buena herramienta de cribado molecular para identificar a aquellos sujetos a los que se les debe realizar un estudio genético³⁻⁵.

Se han desarrollado muchos criterios clínicos de sospecha para el síndrome de Lynch, primero los de Amsterdam I y II, posteriormente los criterios de Bethesda revisados, menos restrictivos y que por tanto permiten identificar a una mayor proporción de pacientes como posibles portadores de la enfermedad (tabla 1). Sin embargo, varios estudios han demostrado que los criterios de Bethesda pueden perder entre el 6 y el 25% de los portadores de la mutación⁴, motivo por el cual actualmente las guías de práctica clínica recomiendan realizar

TABLA 1

Criterios de Amsterdam y Bethesda para el síndrome de Lynch

Amsterdam I

Se deben cumplir todos los criterios

Tres o más individuos con CCR

Uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos

Dos o más generaciones sucesivas afectas

Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad

Exclusión de la PAF

Confirmación de los diagnósticos con informes anatomopatológicos

Amsterdam II

Se deben cumplir todos los criterios

Tres o más individuos con CCR o tumor asociado al síndrome de Lynch (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal)

Uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos

Dos o más generaciones sucesivas afectas

Uno o más familiares afectados de CCR o tumor asociado diagnosticado antes de los 50 años de edad

Exclusión de la PAF

Confirmación de los diagnósticos con informes anatomopatológicos

Bethesda revisados

Se deben cumplir uno o más criterios

Paciente con CCR diagnosticado antes de los 50 años

Paciente con CCR sincrónico o metacrónico, o con otro tumor asociado al síndrome de Lynch (CCR, endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, intestino delgado, cerebral, adenomas sebáceos y queratoacantomas), independientemente de la edad en el diagnóstico

Paciente con CCR con histología característica del síndrome de Lynch (presencia de infiltrado linfocítico, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o crecimiento medular) diagnosticado antes de los 60 años

Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años

Paciente con CCR y dos familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad en el diagnóstico

Confirmación de los diagnósticos con informes anatomopatológicos

CCR: cáncer colorrectal; PAF: poliposis adenomatosa familiar.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3806195>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3806195>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)