



Cáncer de endometrio en el síndrome de Lynch

A.-S. Bats, C. Bensaid, C. Huchon, U. Metzger, M.-A. Le Frère-Belda, B. Buecher, P. Laurent-Puig, F. Lecuru

El síndrome de Lynch se caracteriza por una predisposición genética a sufrir cáncer colorrectal, relacionada con la mutación de un gen de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Los pacientes afectados están expuestos al riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, pero también muchos otros tumores que pertenecen al espectro del cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC, por sus siglas en inglés), y, entre éstos, en primer lugar, el cáncer de endometrio: el riesgo acumulado de desarrollar la enfermedad a la edad de 80 años llega al 40%. Estos cánceres de endometrio tienen la particularidad de presentarse a una edad temprana y, desde un buen comienzo, en un estadio avanzado. Aunque no está validada, debe recomendarse la detección precoz de los tumores ginecológicos. Se basa en la exploración física, la ecografía pélvica y la extracción de una muestra de endometrio. Toda hemorragia anormal debe motivar una consulta urgente. Una vez satisfechos los proyectos de maternidad, debe proponerse la cirugía profiláctica (histerectomía total no conservadora).

© 2012 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Síndrome de Lynch; HNPCC; Cáncer de endometrio; Histerectomía profiláctica

Plan

■ Introducción	1
■ Epidemiología del síndrome de Lynch	2
■ Fisiopatología	2
■ Epidemiología de los cánceres de endometrio y ovario en el síndrome de Lynch	3
Frecuencia del síndrome de Lynch en el cáncer de endometrio	3
Riesgo de cáncer asociado al síndrome de Lynch en la mujer	3
Riesgo de cáncer en función del gen mutado	3
■ Historia natural e histología	3
■ Detección precoz ginecológica	4
■ Histerectomía profiláctica	5
■ Prevención del cáncer de endometrio	5
■ Tratamiento del cáncer de endometrio	5
Tumores endometrioides	5
Tumores no endometrioides	6
Tratamiento conservador	6
■ Pronóstico	6

■ ¿A quién hay que derivar a la consulta de oncogenética?	6
■ Síndrome de Muir-Torre	6
■ Conclusión	7

■ Introducción

El síndrome de Lynch o cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC) se describió originalmente como la predisposición hereditaria al cáncer colorrectal. La descripción princeps correspondió a Whartin en 1913 y Lynch propuso los primeros criterios diagnósticos en 1966^[1,2].

Actualmente se sabe que el síndrome de Lynch expone a otros tipos de cáncer, en particular de endometrio, ovario, vías urinarias excretoras, intestino delgado, estómago y tracto hepatobiliar.

Si bien la prevalencia de este síndrome es baja (alrededor del 3% de los cánceres colorrectales), el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal u otro tipo de cáncer del espectro, para un paciente que presente la anomalía

genética, es superior al 90%. La identificación de los individuos de riesgo es fundamental, ya que permite proponer un consejo genético, una búsqueda de una posible mutación y una atención adecuada para el paciente y sus familiares.

■ Epidemiología del síndrome de Lynch

Inicialmente, se distinguieron dos síndromes de Lynch: tipo I y tipo II. El síndrome de Lynch de tipo I, también denominado cáncer colorrectal no polipósico hereditario de localización específica (HNPCCSS, por sus siglas en inglés), ha sido descrito como la aparición de varios cánceres de colon en una misma familia, con exclusión de otros tipos de cáncer entre los familiares. Estos cánceres presentan dos particularidades clínicas: afectación preferente del colon derecho y aparición más precoz, antes de la edad de 50 años. El síndrome de Lynch II combina, dentro de la misma familia, cáncer de colon y cáncer en otras localizaciones, sobre todo en el endometrio. El síndrome de Lynch II también se ha denominado síndrome de cáncer familiar. La genética molecular no ha confirmado estas diferencias clínicas. Se han identificado cuatro regiones del genoma donde se localizan genes responsables de la predisposición al cáncer colorrectal de tipo HNPCC. Se trata de los cromosomas 2 (tres loci), 3 y 7, en los que se han identificado los genes *hMSH2*, *hMLH1*, *hMSH6* y *PMS2*^[3-9]. Pertenecen a una familia de genes implicados en la reparación de los errores de apareamiento del ácido desoxirribonucleico (ADN) (*mismatch repair gene* [MMR]) y su alteración lleva a la inestabilidad genómica de las células tumorales, especialmente visible en los loci de tipo microsatélite (fenotipo MSI+, de *microsatellite instability*). La inmensa mayoría de las mutaciones responsables de los casos familiares de cánceres de tipo HNPCC se ha identificado en los genes *hMSH2* y *hMLH1*^[10]. En más del 80% de los casos de *hMSH2* y en el 50% de los casos de *hMLH1*, la mutación lleva a la síntesis de una proteína truncada, cuya estructura se ha modificado lo suficiente como para que el carácter deletéreo sea indiscutible^[11]. Es importante tener en cuenta, en este momento, que no existe definición clínica de estos síndromes, lo que ha llevado a un grupo de expertos a desarrollar criterios para el reconocimiento de las agregaciones familiares con el fin de estandarizar los estudios. Estos criterios, conocidos como criterios de Ámsterdam 1^[12], son los siguientes:

- al menos tres individuos presentan cáncer de colon y al menos uno de ellos es familiar de primer grado de los otros dos;
- dos generaciones sucesivas se ven afectadas;
- uno de los cánceres de colon se ha presentado antes de la edad de 50 años y se ha descartado una forma atenuada de poliposis adenomatosa familiar.

Estos criterios se han ampliado a la presencia no ya de tres cánceres de colon, sino de tres cánceres pertenecientes al espectro reducido de cánceres desarrollados en el marco de los síndromes HNPCC (endometrio, uréter, intestino delgado) (criterios de Ámsterdam 2).

Parece pues posible utilizar la biología molecular para detectar la mutación responsable en más de la mitad de las familias que cumplen los criterios de Ámsterdam^[4,5]. Esta eficacia disminuye cuando uno o más criterios no se cumplen^[13]. En estas familias, en las que se ha identificado una mutación deletérea en uno de los cinco genes *MMR*, la ausencia de esta alteración en un individuo de riesgo lleva su riesgo de cáncer colorrectal a un nivel parecido al de la población general. Por el contrario, la presencia de esta alteración confiere, a cada miembro de estas familias que es portador, el riesgo de cáncer característico del síndrome HNPCC.

“ Punto importante

Criterios de Ámsterdam

• Criterios de Ámsterdam 1

Al menos tres familiares con un cáncer colorrectal histológicamente probado:

1. uno es familiar de primer grado de los otros dos;
2. al menos dos generaciones afectadas;
3. al menos un cáncer diagnosticado antes de la edad de 50 años;
4. se excluye una poliposis adenomatosa familiar.

• Criterios de Ámsterdam 2

Al menos tres familiares con un cáncer del espectro: cáncer colorrectal, de endometrio, estómago, ovario, vías urinarias excretoras, cerebro, intestino delgado, tracto hepatobiliar y piel (tumores sebáceos):

1. uno es familiar de primer grado de los otros dos;
2. al menos dos generaciones afectadas;
3. al menos un cáncer diagnosticado antes de la edad de 50 años;
4. se excluye una poliposis adenomatosa familiar; los tumores deben estar verificados.

■ Fisiopatología

La función de las proteínas *hMSH2*, *hMSH6*, *hMLH1* y *hPMS2*, codificadas por los genes *MMR*, consiste en reconocer las anomalías de replicación del ADN aparecidas en las mitosis, provocar su escisión y llevar a cabo su reparación. La mutación de un gen *MMR*, transmitida de modo autosómico dominante, hace que una de estas proteínas sea no funcional, es decir, que sea incapaz de corregir los errores de apareamiento. Esto es particularmente frecuente en los loci microsatélites constituidos por repeticiones de dos a cinco pares de base, particularmente sensibles a los errores de apareamiento. La cadena de ADN de nueva síntesis tiene una longitud anormal. Estos tumores se denominan «inestables» o MSI+. Este mecanismo forma parte de la fisiopatología de los cánceres de endometrio de tipo 1^[14], como los debidos a hiperestrogenismo (nuliparidad, tratamiento hormonal, obesidad). Los cánceres no asociados a los estrógenos constituyen el tipo 2.

Estas anomalías, cuando se producen en las secuencias de codificación, provocan modificaciones del marco de lectura, originando la síntesis de proteínas truncadas no funcionales. Estas anomalías de la reparación causan la acumulación de mutaciones que inactivan los genes supresores de tumores, especialmente *TGF-β II*, *BAX*, *E2F*, *β-catenina*, *TCF-4* y *pTEN*^[15], aunque la lista de genes candidatos parece ser diferente entre el cáncer colorrectal y el cáncer de endometrio^[16].

La relación entre inestabilidad y cáncer colorrectal es bien conocida: los estrógenos reducen el riesgo de tumor inestable. La actividad de los genes *MMR* se incrementa con la exposición a los estrógenos, mediada a través de los receptores de los estrógenos^[17]. Del mismo modo, experimentalmente, los estrógenos aumentan la expresión de las proteínas *MLH1* y *MSH2*. Por el contrario, la supresión de los estrógenos (después de la menopausia, por ejemplo) aumenta el riesgo de cáncer colorrectal MSI+. El cáncer colorrectal forma parte del grupo de tumores de fenotipo metilador de islas CpG (que se caracterizan por la hipermetilación del promotor de genes reguladores): la hipermetilación del receptor de los estrógenos es responsable de su inactivación y favorece el desarrollo de cáncer colorrectal.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3918934>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3918934>

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