

GUÍA DE MANEJO DE CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (HNPCC)

*Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología
Médica (S.E.O.M.)*

Pedro Pérez Segura¹, Carlos Fernández-Martos². ¹ Consulta Consejo Genético. S^o Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ² S^o Oncología Médica. IVO. Valencia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorectal (CCR) es la 2ª causa de muerte por cáncer en los países industrializados tras el cáncer de pulmón. En EEUU las cifras aproximadas de nuevos diagnósticos anuales de CCR es de unos 130000 casos, con una mortalidad anual que supera los 56000.

La mayoría de los casos de CCR son esporádicos. Aproximadamente un 15% de todos los tumores malignos colorectales tienen un componente familiar o hereditario, de los cuales un 30%-60% presentan claros criterios de herencia.

La importancia de estas cifras radica en la posibilidad de detectar personas sanas de “alto riesgo” de padecer CCR (o alguno de los tumores asociados a cada síndrome) e iniciar medidas de seguimiento que permitan una reducción en la incidencia de este tumor o, en el peor de los casos, un aumento en la supervivencia gracias al diagnóstico precoz.

Dentro del CCR hereditario sin lugar a duda los 2 síndromes más importantes, tanto por el número de casos que engloban como por la posibilidad de tomar medidas activas en su control, son los denominados síndrome de Lynch (cáncer colorectal hereditario no polipósico o HNPCC) y la poliposis adenomatosa familiar (FAP).

A continuación vamos a desarrollar los puntos de más interés en el diagnóstico y manejo de los mismos.

HNPCC

Características Clínicas

La 1ª descripción de este síndrome fue realizada por Henry Lynch a mediados de los años 60 en familias con agregación de CCR, gástrico y/o endometrial. Desde entonces, el conocimiento más profundo de esta entidad a llevado a denominar a este síndrome HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Hereditary Colorectal Cancer) aunque en la actualidad incluyamos familias dentro de esta entidad donde el CCR no es el tumor principal.

HNPCC es un síndrome de herencia autosómica dominante que engloba entre el 3% y 5% de todos los CCR. Está causado por la mutación producida en alguno de los genes reparadores MMR (MisMatch Repair genes).

La posibilidad de desarrollar un CCR en las personas portadoras de mutación puede llegar al 70%-80% a lo largo de la vida.

El principal tumor en este síndrome es el CCR, el cual presenta unas determinadas características:

- Edad precoz de aparición (alrededor de los 45 años)
- Predominio en colon derecho (60%-80%)
- Casi la mitad de los pacientes pueden desarrollar tumores colónicos sincrónicos y/o metacrónicos, en los siguientes 10 años
- La lesión precursora suele ser un adenoma que en ocasiones tiende a ser más plano que polipoideo, con áreas de displasia severa y de aspecto vellosos

- El proceso carcinogénico está acelerado, calculándose un tiempo de 2-3 años para la malignización de dichos adenomas (en los casos esporádicos este tiempo se suele alargar hasta los 8-10 años)
- Histológicamente estos cánceres son pobremente diferenciados, con abundante mucina y respuesta linfoide peritumoral (Crohn-like)
- La supervivencia de estos pacientes, estadio por estadio, es mejor que en los esporádicos.

Sin embargo no sólo se produce un aumento en la incidencia de CCR en estos individuos sino que también se incrementa para otros tumores:

- Endometrio: 39% a los 70 años
 - Ovario: 9% a los 70 años
 - Ca. transicional de uréter y pelvis renal
 - Ca. gástrico
 - Ca. intestino delgado
 - Ca. vesícula biliar
- } 3-25 veces la población general

Menos frecuentemente se asocia a otros tumores malignos (páncreas, laringe, mama, cerebro y neoplasias hermatológicas) así como lesiones no malignas (manchas café con leche, tumores de glándulas sebáceas y queratoacantomas).

En un intento de homogeneizar los criterios de diagnóstico de estas familias de cara a la investigación, en 1990 el International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) estableció los denominados “Criterios de Amsterdam” (*Tabla 1*), los cuales deben ser cumplidos en su totalidad por las familias para poder ser diagnosticadas como HNPCC.

Dado lo restrictivo de estos criterios, en 1999 este mismo grupo propuso los “Criterios de Amsterdam II” (*Tabla 2*) donde ya se incluyen otros cánceres.

Alteraciones moleculares y test genéticos

HNPCC está causado por mutaciones germinales de los denominados “genes reparadores de errores del ADN” o, lo que es lo mismo “mismatch repair genes” (MMR). Los genes más importantes de este grupo en cuanto a susceptibilidad hereditaria a padecer CCR son hMLH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2 y hMSH6.

En la mayoría de los individuos con mutaciones germinales de alguno de estos genes se encuentra, en el tumor, lo que denominamos “inestabilidad a microsatélites” (IMS) o lo que es lo mismo, la expansión o contracción de secuencias repetitivas del ADN. Esta inestabilidad se produce por la incapacidad del sistema de reparación de corregir los errores durante la replicación del ADN.

Los 5 marcadores más informativos sobre la presencia de IMS en tumores CCR son: BAT 25, BAT 26, D5S346, D2S123, D17S250. Este panel se realiza a pacientes que cumplen una serie de criterios conocidos como “Criterios de Bethesda” (*Tabla 3*).

En cuanto al papel que la inmunohistoquímica puede jugar en la detección de pacientes portadores de mutación en los genes MMR, sólo podemos decir que se encuentra en pleno debate. La posibilidad de seleccionar qué pacientes tienen más posibilidades de presentar una mutación así como decidir cuál es el gen que estudiar, abarataría los costes de estos estudios y permitiría una rapidez que repercutiría, sin lugar a dudas, en un manejo mejor de estos pacientes.

En conclusión, el beneficio médico de los tests genéticos en HNPCC se presume pero no está bien establecido. Se debería aconsejar la realización de estas pruebas a individuos afectados de familias que cumplan los criterios de Amsterdam, individuos afectados que cumplan los criterios de Bethesda modificados y los familiares en primer grado de pacientes con mutación conocida.

Todos estos estudios deben ser realizados sólo si se ha procedido a la firma del consentimiento informado correspondiente y tras el asesoramiento correcto por parte de personal especializado.

En la Figura 1 se propone un modelo de selección de individuos para tests genéticos y su interpretación posterior.

Manejo

Tres son los campos en los que nos desenvolvemos en el manejo de estos sujetos: cribaje o screening, quimiopprofilaxis y cirugía.

A) Cribaje

Diferentes grupos han publicado distintas recomendaciones para el cribaje de tumores en estas personas; se resumen a continuación las más importantes:

A.1) *Colorectal*

A.1.a) En ausencia de test genético los familiares en 1º grado del individuo afectado deben realizarse colonoscopia cada 1-2 años, empezando entre los 30-40 años de edad, y anualmente a partir de los 40 años, o cada 1-2 años comenzando a los 25 años.

A.1.b) Portadores de mutación: colonoscopia anual iniciando a los 25 años ó 5 años antes de la edad del caso más joven diagnosticado en la familia.

El cribaje mediante colonoscopia seriada ha demostrado disminuir la morbimortalidad por CCR en estos sujetos.

A.2) *Endometrio*

Cribaje endometrial (aspiración o eco doppler color transvaginal) anual a partir de los 25-35 años.

La eficacia de estas técnicas es incierta.

A.3) *Ovario*

Se recomienda la realización de eco doppler color transvaginal y Ca 12.5 semestral, con inicio a los 25-35 años.

La eficacia de estas medidas es desconocida

A.4) *Otros tumores*

El despistaje de cáncer gástrico o de vías urinarias o biliares se recomienda sólo si en la familia existe agregación de estos tumores.

No existe acuerdo sobre las técnicas a utilizar y/o la periodicidad de las mismas.

B) Quimiopprofilaxis

En la actualidad existen 2 estudios abiertos para conocer el papel que la quimiopreención puede jugar en portadores de mutación; en Europa se está

desarrollando el CAPP2 que evalúa el papel del ácido acetilsalicílico en este campo. En EEUU existe un estudio similar con celecoxib (inhibidor selectivo de COX2).

En este momento no se puede recomendar de manera rutinaria este tipo de maniobras salvo dentro de ensayos clínicos.

C) Cirugía

C.1) *Colorectal*

C.1.a) Cuando se diagnostica un CCR en individuos portadores de mutación se debe recomendar la realización de colectomía subtotal con anastomosis ileorectal, dada la alta incidencia de tumores metacrónicos.

El recto debe vigilarse rutinariamente.

C.1.b) En caso de portadores de mutación con adenomas puede ser una opción este tipo de cirugía de manera profiláctica.

C.2) *Endometrio y ovarios*

En mujeres portadoras de mutación en las que se diagnostique un CCR y hayan satisfecho sus deseos genésicos se debe ofertar la posibilidad de histerectomía, con o sin anexectomía, en el mismo acto quirúrgico.

En mujeres portadoras de mutación sanas, debe ofertarse esta posibilidad de igual manera.

BIBLIOGRAFÍA

- Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-39.
- NCCN colorectal cancer screening practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* 1999; 13: 152-79.
- Jarvinen H, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.
- Burke W, Petersen G, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA* 1997; 277: 915-19.
- American Gastroenterology Association. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
- American Gastroenterology Association. American Gastroenterological Association Position Statement: Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 195-7.
- Rodriguez Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute workshop in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1758-62.
- Dasí F, Fernández-Martos C, Wijnen J et al. Incidence of HNPCC in Valencian community, Spain. Molecula screening. Congreso ICG-HNPCC 1999. Lorne, Australia.

- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton Sr, 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: 5248-5257.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1.- Criterios de Amsterdam

- 1.- Tres o más familiares afectados de cáncer colorectal, uno de los cuales debe ser familiar en primer grado de los otros dos; debe excluirse la FAP.
- 2.- Afectación de, al menos, 2 generaciones.
- 3.- Uno o más de los casos de CCR diagnosticado antes de los 50 años.

Tabla 2.- Criterios de Amsterdam II

- 1.- Tres o más familiares con cánceres confirmados asociados a HNPCC (CCR, endometrio, intestino delgado, uréter, o pelvis renal), uno de los cuales debe ser familiar en primer grado de los otros dos; debe excluirse FAP.
- 2.- Afectación por CCR de, al menos, dos generaciones.
- 3.- Uno o más casos de cáncer diagnosticados antes de los 50 años.

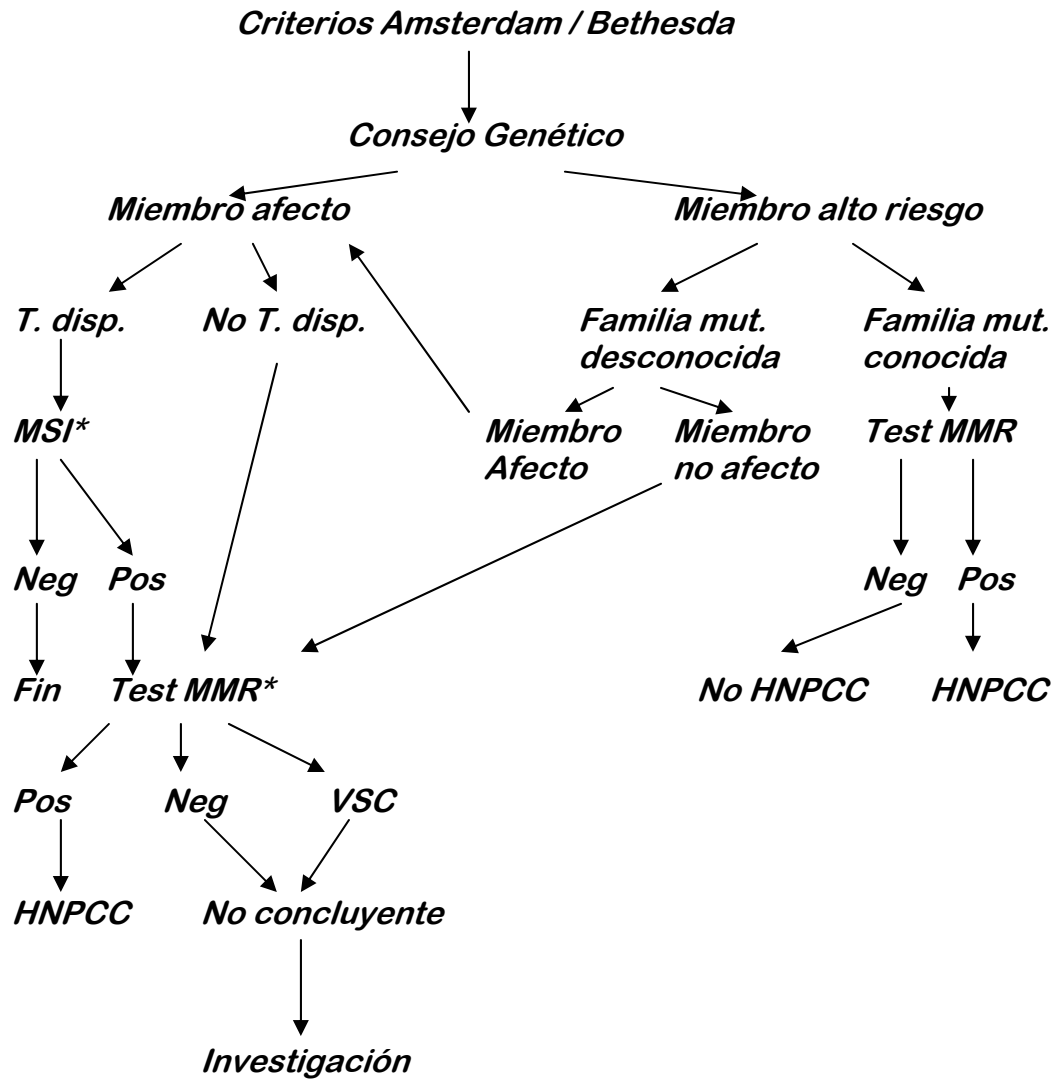
Tabla 3.- Criterios de Bethesda

- 1.- Individuos con cáncer en familias que cumplen los criterios de Amsterdam
- 2.- Individuos con 2 cánceres relacionados con HNPCC, incluyendo CCR sincrónico o metacrónico o cánceres extracolónicos asociados (endometrio, ovario, estómago, hepatobiliar, intestino delgado, carcinoma de células transicionales de pelvis renal o uréter)
- 3.- Individuos con CCR y un familiar en primer grado con CCR y/o cáncer extracolónico relacionado con HNPCC y/o adenoma colorectal; 1 de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años*, y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
- 4.- Individuos con CCR o endometrial diagnosticado antes de los 45 años*.
- 5.- Individuos con CCR derecho y patrón indiferenciado (sólido/cribiforme) diagnosticado antes de los 45 años.
- 6.- Individuos con CCR de células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años*.

7.- Individuos con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

* Se conocen como *Criterios de Bethesda modificados* cuando la edad pasa de ser de 45 a 50 años.

Figura 1.- Algoritmo de indicaciones de test genético e interpretación de resultados



- * Considerar el papel de la inmunohistoquímica
- T.: Tumor; disp.: disponible.

(Adaptado de *Gastroenterology* 2001; 121: 195-97.)