

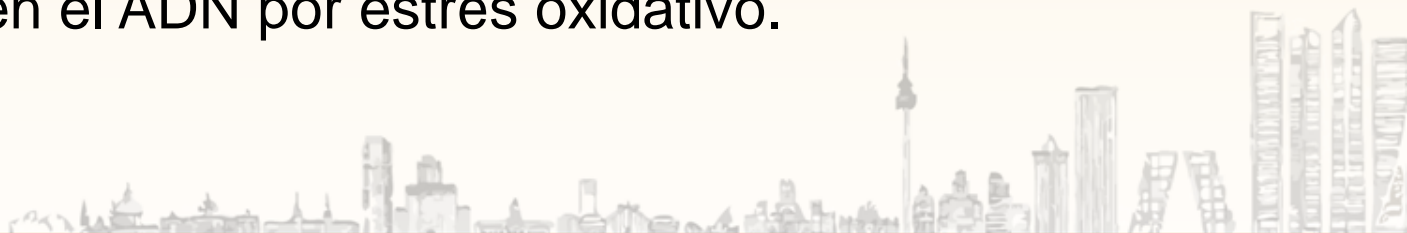
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INCIDENCIA DE MUTACIONES EN EL GEN MYH EN PACIENTES CON POLIPOSIS COLÓNICA ADENOMATOSA ATENUADA

TAMARA DÍAZ REDONDO
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL DE JAÉN



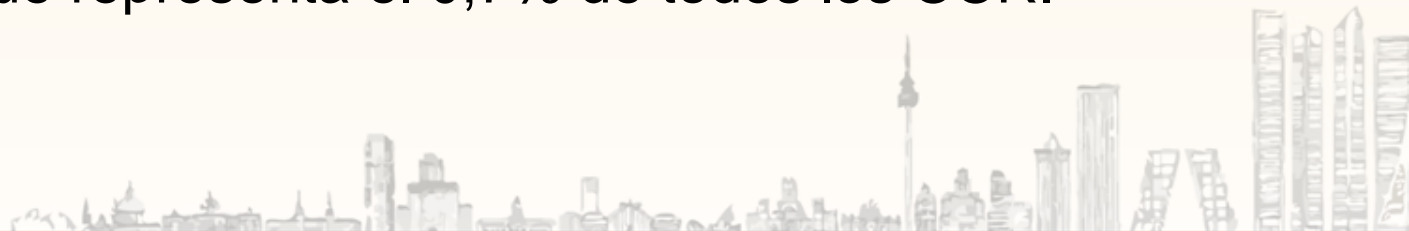
Introducción : CCR hereditario

- El 5% de todos los cánceres colorrectales (CCR) son hereditarios.
- Hasta el 2002 solo se conocían dos síndromes asociados a mutaciones en APC y genes de la vía MMR ,ambos de herencia autosómica dominante (AD).
- El Síndrome de poliposis asociado a MYH (MAP),de herencia autosómica recesiva (AR) está producido por mutaciones bialélicas en el gen MYH.
- El gen MYH forma parte del sistema de reparación de bases (BER) . Su principal función es detectar y reparar alteraciones producidas en el ADN por estrés oxidativo.



Introducción: MAP

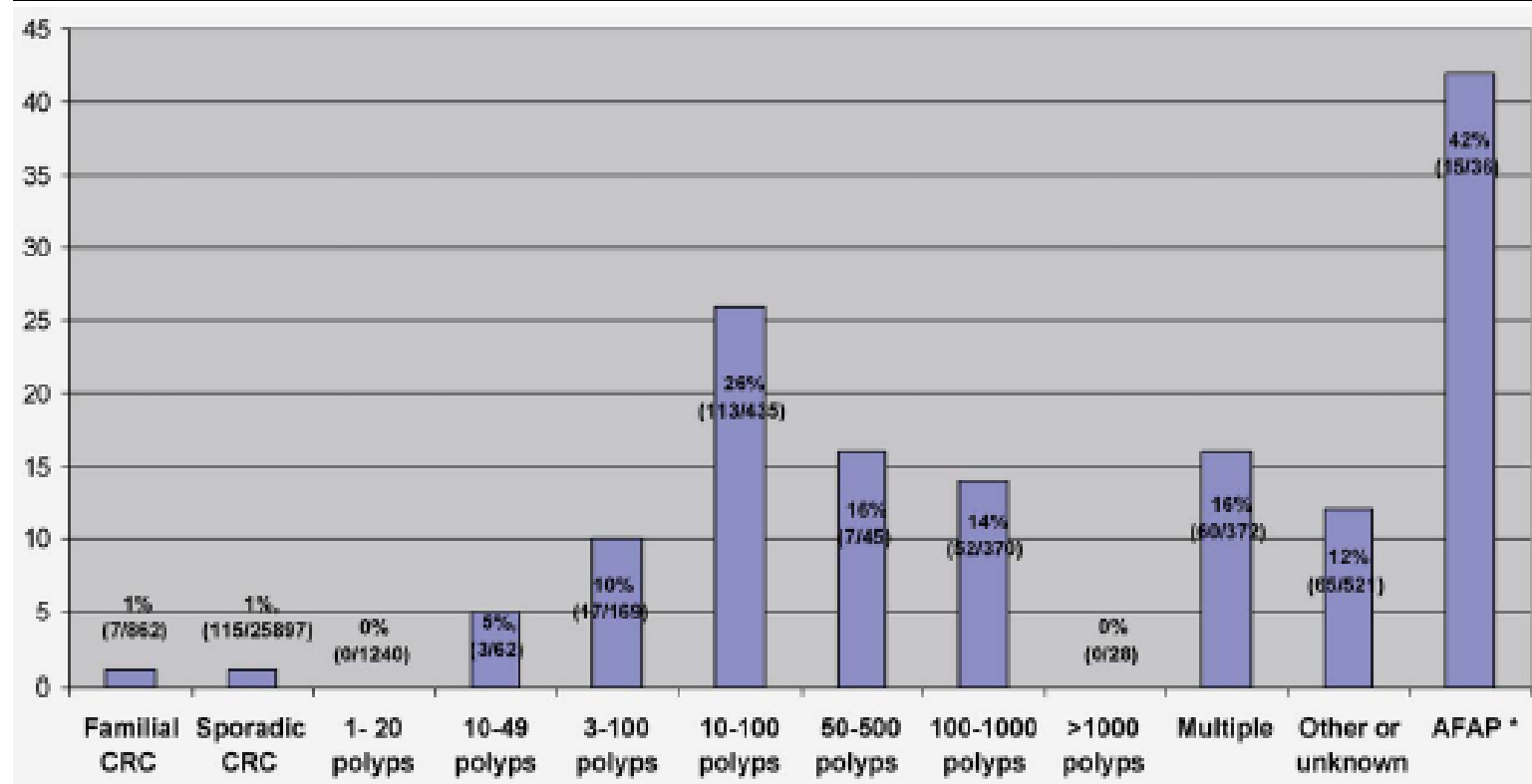
- Los pacientes con MAP se describieron inicialmente con un fenotipo similar a PAFA con adenomas colorrectales y un riesgo elevado de desarrollar CCR, aunque el número de pólipos y sus características clínicas son muy variables.
- También se han descrito casos con desarrollo de CCR sin pólipos y a edades precoces .
- Las manifestaciones extracolónicas descritas son adenomas duodenales, pólipos gástricos, cáncer de endometrio ,mama,vejiga y tumores cutáneos.
- Las mutaciones Y165C y G382D suponen hasta el 90% de las mutaciones en población caucásica.
- Se estima que representa el 0,7% de todos los CCR.



Introducción: MAP

Table 1

Percentage of *MUTYH* biallelics according to the number of polyps and CRC in APC- and MRR-negative patients.



Cumulating data from all published clinical *MUTYH* studies (see Section 4 of this review for references); *AFAP as defined by Nielsen et al. [55].



Objetivos y población estudiada

- Objetivos
 - Conocer la incidencia de MAP en nuestro medio.
 - Describir las características clínicas de los pacientes con MAP (nºpólipos, manifestaciones extracolónicas, antecedentes familiares...)
- Población estudiada
 - 106 pacientes con poliposis (de 2 a 100 pólipos) con historia familiar sugerente de herencia AR y/o sin mutación en APC.

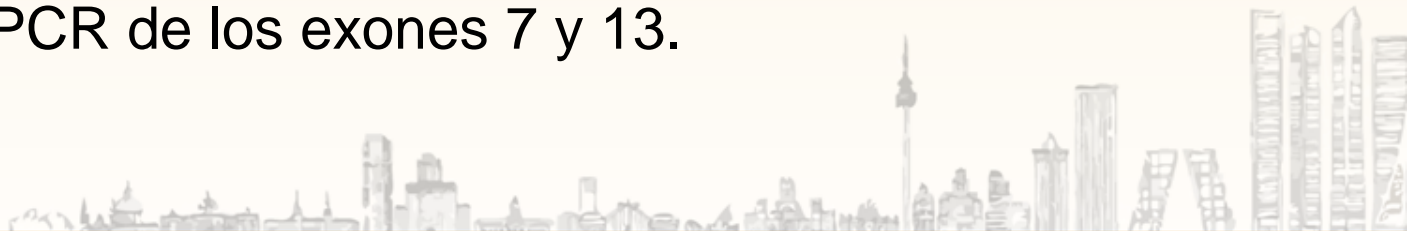


Objetivos y población estudiada

- Objetivos
 - Conocer la incidencia de MAP en nuestro medio.
 - Describir las características clínicas de los pacientes con MAP (n^opólipos, manifestaciones extracolónicas, antecedentes familiares...)
- Población estudiada
 - 106 pacientes con poliposis (de 2 a 100 pólipos) con historia familiar sugerente de herencia AR y/o sin mutación en APC.

Material y métodos

- Se han buscado las mutaciones mas frecuentes en la raza caucásica (Y179C y G396D) mediante la secuenciación con técnicas de PCR de los exones 7 y 13.



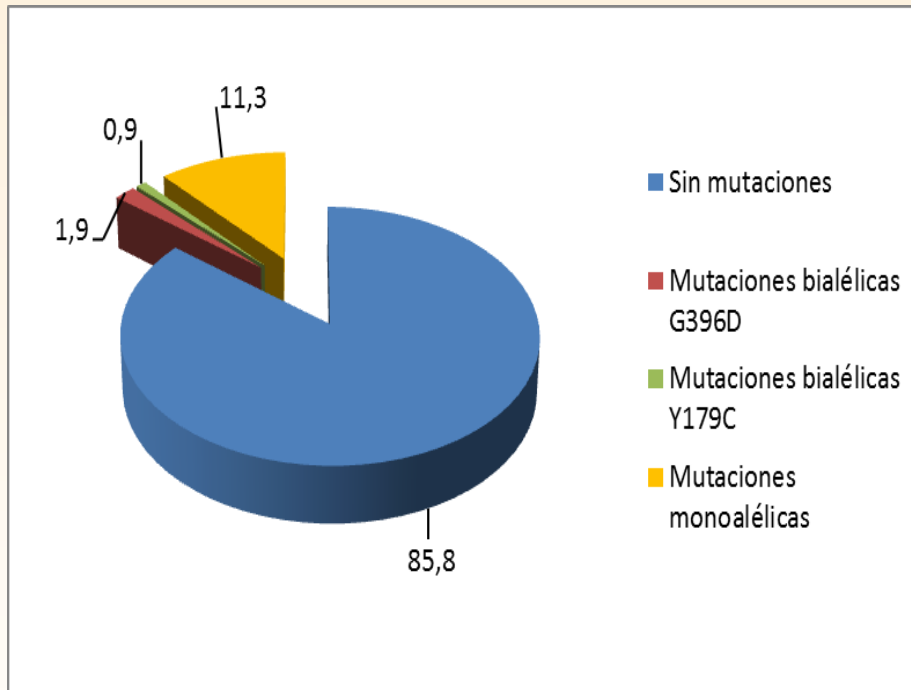
Resultados

- De los 106 pacientes estudiados, un 2,8% de ellos presentaban mutaciones bialélicas en MYH y un 11% mutaciones monoalélicas.
- Ninguno de los pacientes con mutaciones bialélicas ha desarrollado CCR .
- En los portadores de mutaciones monoalélicas, un 17% ha desarrollado CCR con una edad media al diagnóstico de 51,5 años.
- Los pacientes han realizado un seguimiento colonoscopia anual y endoscopia digestiva alta basal.



Resultados

- De los 106 pacientes estudiados, un 2,8% de ellos presentaban mutaciones bialélicas en MYH y un 11% mutaciones monoalélicas.
- Ninguno de los pacientes con mutaciones bialélicas ha desarrollado CCR .

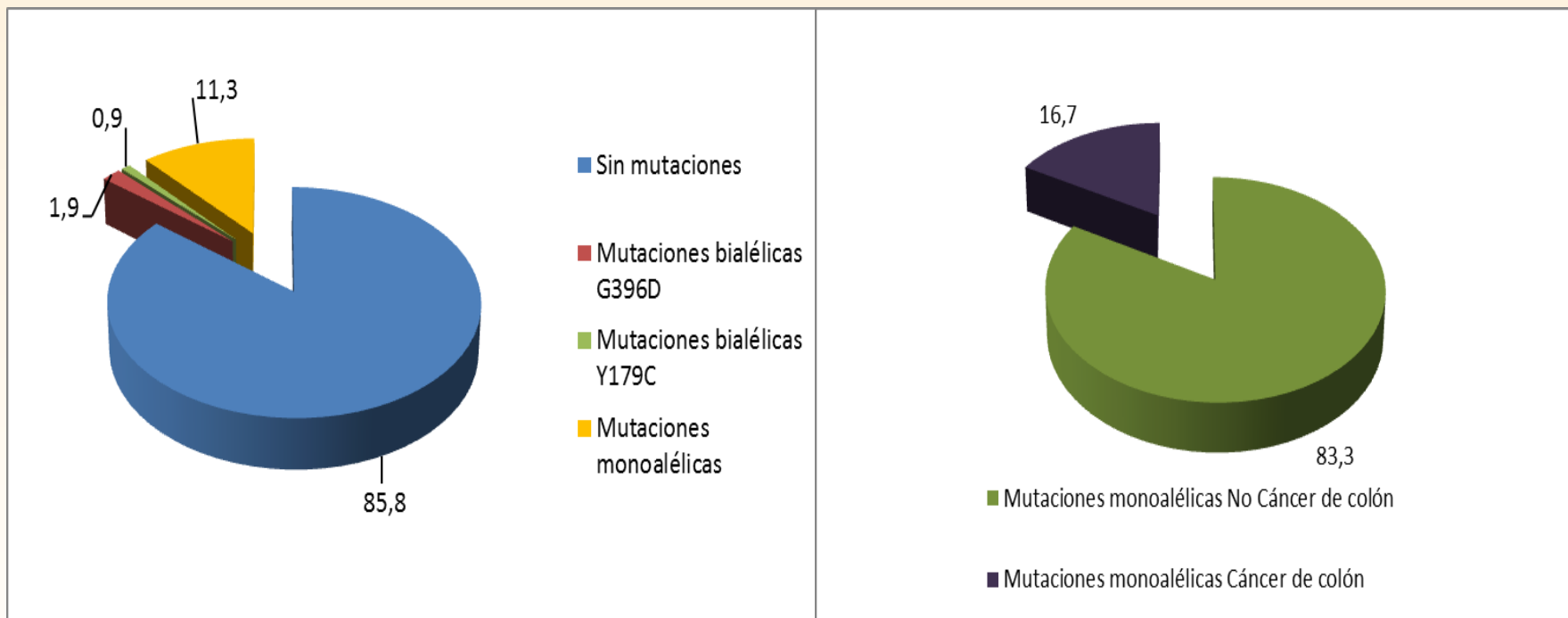


...es monoalélicas, un 17% ha
...d media al diagnóstico de 51,5

...seguimiento colonoscopia
...ta basal.

Resultados

- De los 106 pacientes estudiados, un 2,8% de ellos presentaban mutaciones bialélicas en MYH y un 11% mutaciones monoalélicas.
- Ninguno de los pacientes con mutaciones bialélicas ha desarrollado CCR .



Características de los pacientes con mutaciones monoalélicas

| N | E | S | Mutación | A.familiares | Pólipos | CCR | M.E |
|----|----|---|-------------|---|---------------------------------|---|-------------|
| 1 | 55 | F | Y179C (AG) | Poliposis y CCR en madre y hermana,58 | >30 Adenomas | NO | NO |
| 2 | 54 | F | G396D (GA) | Madre y padre con CCR,65 | 15 Hiperplásicos | Adenoca EIIC. Angulo esplén. MMS estable | NO |
| 3 | 48 | M | G396D (GA) | Hermano con CCR ,43 | 2 Ad. Tubulares | NO | NO |
| 4 | 52 | F | G396(GA) | Madre CCR,73 | 10 | NO | NO |
| 5 | 34 | F | G396D(GA) | Madre CCR,pólipos y portadora de mutación bialélica MYH | 9 Adenomas | no | NO |
| 6 | 49 | M | Y179C(AG) | Hermano y padre con pólipos | 17 Adenomas tubulovelloso | Adenoca EIIA.Sigma MMS estable | NO |
| 7 | 37 | F | G396D(GA) | Madre con polipos | 21 Ad.tubulovello | NO | NO |
| 8 | 65 | M | G396D(GA) | Hermana CCR 64 | 22. Adenomas | NO | ADE. DUO |
| 9 | 27 | M | G396D(GA) | Madre portadora de mut.bialélica | 5 | NO | NO |
| 10 | 39 | F | G396D(GA) | Hermana con CCR,44 | >50 Dislpasia bajo | NO | NO |
| 11 | 56 | F | Y179C(AG) | Ninguno | >30 | no | NO |
| 12 | 42 | M | G396(GA) | Hermano con poliposis | 17 | no | NO |

Características de los pacientes con mutaciones monoalélicas

| N | E | S | Mutación | A.familiares | Pólipos | CCR | M.E |
|----|----|---|-------------|---|---------------------------------|---|-------------|
| 1 | 55 | F | Y179C (AG) | Poliposis y CCR en madre y hermana,58 | >30 Adenomas | NO | NO |
| 2 | 54 | F | G396D (GA) | Madre y padre con CCR,65 | 15 Hiperplásicos | Adenoca EIIC. Angulo esplén. MMS estable | NO |
| 3 | 48 | M | G396D (GA) | Hermano con CCR ,43 | 2 Ad. Tubulares | NO | NO |
| 4 | 52 | F | G396(GA) | Madre CCR,73 | 10 | NO | NO |
| 5 | 34 | F | G396D(GA) | Madre CCR,pólipos y portadora de mutación bialélica MYH | 9 Adenomas | no | NO |
| 6 | 49 | M | Y179C(AG) | Hermano y padre con pólipos | 17 Adenomas tubulovelloso | Adenoca EIIA.Sigma MMS estable | NO |
| 7 | 37 | F | G396D(GA) | Madre con polipos | 21 Ad.tubulovello | NO | NO |
| 8 | 65 | M | G396D(GA) | Hermana CCR 64 | 22. Adenomas | NO | ADE. DUO |
| 9 | 27 | M | G396D(GA) | Madre portadora de mut.bialélica | 5 | NO | NO |
| 10 | 39 | F | G396D(GA) | Hermana con CCR,44 | >50 Dislpasia bajo | NO | NO |
| 11 | 56 | F | Y179C(AG) | Ninguno | >30 | no | NO |
| 12 | 42 | M | G396(GA) | Hermano con poliposis | 17 | no | NO |

Características de los pacientes con mutaciones monoalélicas

| N | E | S | Mutación | A.familiares | Pólipos | CCR | M.E |
|----|----|---|-------------|---|---------------------------------|---|-------------|
| 1 | 55 | F | Y179C (AG) | Poliposis y CCR en madre y hermana,58 | >30 Adenomas | NO | NO |
| 2 | 54 | F | G396D (GA) | Madre y padre con CCR,65 | 15 Hiperplásicos | Adenoca EIIC. Angulo esplén. MMS estable | NO |
| 3 | 48 | M | G396D (GA) | Hermano con CCR ,43 | 2 Ad. Tubulares | NO | NO |
| 4 | 52 | F | G396(GA) | Madre CCR,73 | 10 | NO | NO |
| 5 | 34 | F | G396D(GA) | Madre CCR,pólipos y portadora de mutación bialélica MYH | 9 Adenomas | no | NO |
| 6 | 49 | M | Y179C(AG) | Hermano y padre con pólipos | 17 Adenomas tubulovelloso | Adenoca EIIA.Sigma MMS estable | NO |
| 7 | 37 | F | G396D(GA) | Madre con polipos | 21 Ad.tubulovello | NO | NO |
| 8 | 65 | M | G396D(GA) | Hermana CCR 64 | 22. Adenomas | NO | ADE. DUO |
| 9 | 27 | M | G396D(GA) | Madre portadora de mut.bialélica | 5 | NO | NO |
| 10 | 39 | F | G396D(GA) | Hermana con CCR,44 | >50 Dislpasia bajo | NO | NO |
| 11 | 56 | F | Y179C(AG) | Ninguno | >30 | no | NO |
| 12 | 42 | M | G396(GA) | Hermano con poliposis | 17 | no | NO |

Características de los pacientes con mutaciones monoalélicas

| N | E | S | Mutación | A.familiares | Pólipos | CCR | M.E |
|----|----|---|-------------|---|---------------------------|--|----------|
| 1 | 55 | F | Y179C (AG) | Poliposis y CCR en madre y hermana,58 | >30 Adenomas | NO | NO |
| 2 | 54 | F | G396D (GA) | Madre y padre con CCR,65 | 15 Hiperplásicos | Adenoca EIIC. Angulo esplén. MMS estable | NO |
| 3 | 48 | M | G396D (GA) | Hermano con CCR ,43 | 2 Ad. Tubulares | NO | NO |
| 4 | 52 | F | G396(GA) | Madre CCR,73 | 10 | NO | NO |
| 5 | 34 | F | G396D(GA) | Madre CCR,pólipos y portadora de mutación bialélica MYH | 9 Adenomas | no | NO |
| 6 | 49 | M | Y179C(AG) | Hermano y padre con pólipos | 17 Adenomas tubulovelloso | Adenoca EIIA.Sigma MMS estable | NO |
| 7 | 37 | F | G396D(GA) | Madre con polipos | 21 Ad.tubulovello | NO | NO |
| 8 | 65 | M | G396D(GA) | Hermana CCR 64 | 22. Adenomas | NO | ADE. DUO |
| 9 | 27 | M | G396D(GA) | Madre portadora de mut.bialélica | 5 | NO | NO |
| 10 | 39 | F | G396D(GA) | Hermana con CCR,44 | >50 Dislpasia bajo | NO | NO |
| 11 | 56 | F | Y179C(AG) | Ninguno | >30 | no | NO |
| 12 | 42 | M | G396(GA) | Hermano con poliposis | 17 | no | NO |

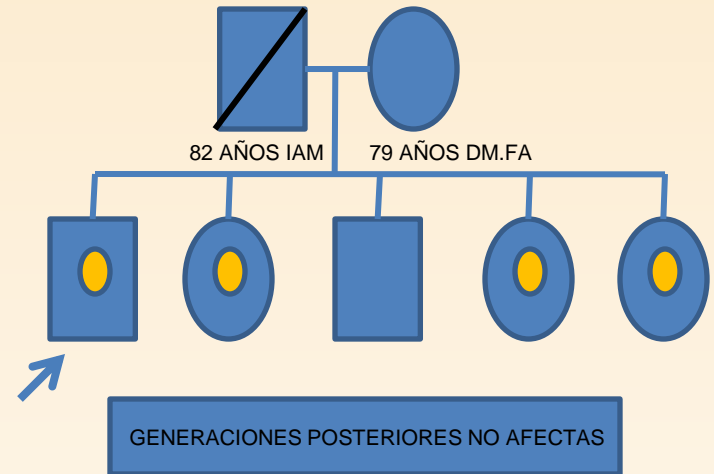
Características de los pacientes con mutaciones bialélicas

- Historia familiar
- Características de los pólipos



Características de los pacientes con mutaciones bialélicas

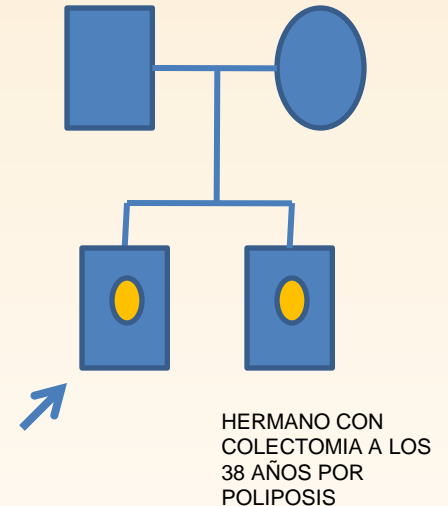
- Historia familiar
 - Tres hermanas con poliposis.



- Características de los pólipos

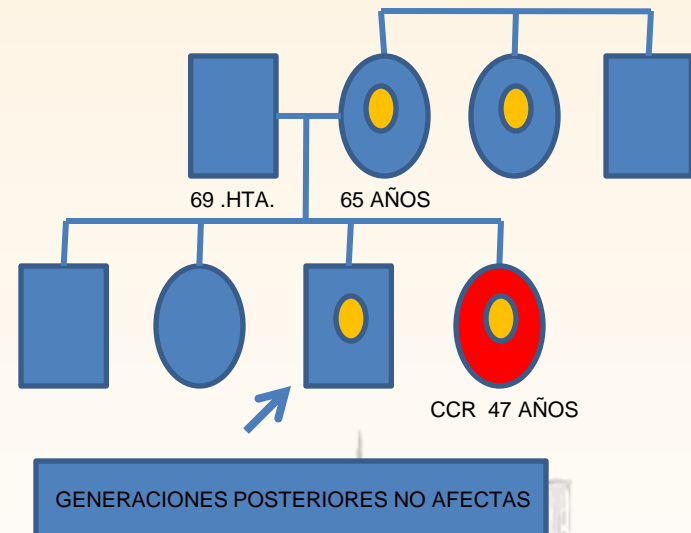
Características de los pacientes con mutaciones bialélicas

- Historia familiar
 - Tres hermanas con poliposis.
 - Un hermano con poliposis al que se le realizó una colectomía profiláctica a los 38 años.
- Características de los pólipos).



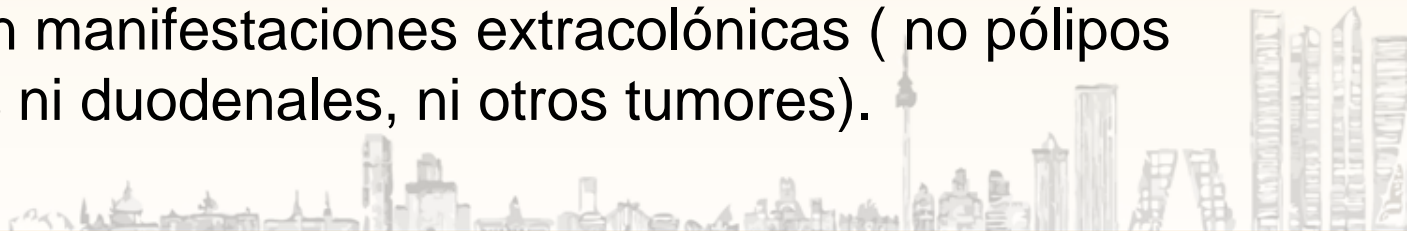
Características de los pacientes con mutaciones bialélicas

- Historia familiar
 - Tres hermanas con poliposis.
 - Un hermano con poliposis al que se le realizó una colectomía profiláctica a los 38 años.
 - Madre y tía materna con pólipos y hermana con CCR y poliposis.
- Características de los pólipos



Características de los pacientes con mutaciones bialélicas

- Historia familiar
 - Tres hermanas con poliposis.
 - Un hermano con poliposis al que se le realizó una colectomía profiláctica a los 38 años.
 - Madre y tía materna con pólipos y hermana con CCR y poliposis.
- Características de los pólipos
 - Entre 10 y 30 pólipos (11,15 y 30).
 - Histología de adenoma tubulares y vellosos.
 - Localizados en colon derecho e izquierdo.
 - No tienen manifestaciones extracolónicas (no pólipos gástricos ni duodenales, ni otros tumores).



Recomendaciones actuales

- A quién pedir MYH?
- Qué seguimiento hacer?
 - Europeas
 - Americanas

NCCN National Comprehensive Cancer Network®
NCCN Guidelines Version 2.2014
APC and MUTYH Genetic Testing Criteria

| TESTING CRITERIA | RISK STATUS | TESTING STRATEGY | RESULTS | TREATMENT/SURVEILLANCE |
|---|---|---|--|---|
| APC testing criteria • Personal history of >10 adenomas • Personal history of a desmoid tumor • Known deleterious APC mutation in family | Deleterious APC mutation known | Genetic testing for familial mutation | Positive for familial APC mutation | To determine classical FAP vs. AFAP, see FAP/AFAP-1 |
| | | | Genetic testing not done | See NCCN Guidelines for Colorectal Cancer Screening- Average risk |
| MUTYH testing criteria • Personal history of >10 adenomas • Individual meeting criteria for SPS (see SPS-1) with at least some adenomas • Known deleterious biallelic MUTYH mutations in family | No known APC or biallelic MUTYH mutation(s) | Comprehensive genetic testing ^a of APC and/or MUTYH ^b | Positive for APC mutation | To determine classical FAP vs. AFAP, see FAP/AFAP-1 |
| | | | Positive for biallelic MUTYH mutations | See MAP-1 |
| • Known deleterious biallelic MUTYH mutations in family | Biallelic MUTYH mutations known | Genetic testing for familial mutations ^c | One MUTYH or No APC or MUTYH mutation(s) found | Tailored surveillance based on individual and family risk assessment (See Colonic Adenomatous Polyposis of Unknown Etiology [CPUE-1] or See NCCN Guidelines for Colorectal Cancer Screening- Average risk |
| | | | Positive for biallelic MUTYH mutations | See MAP-1 |
| | | | Genetic testing not done | See MAP-1 |
| | | | One or no familial MUTYH mutation found | See NCCN Guidelines for Colorectal Cancer Screening- Average risk |

Laboratory guidelines for inherited CRC | HGGDF et al

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

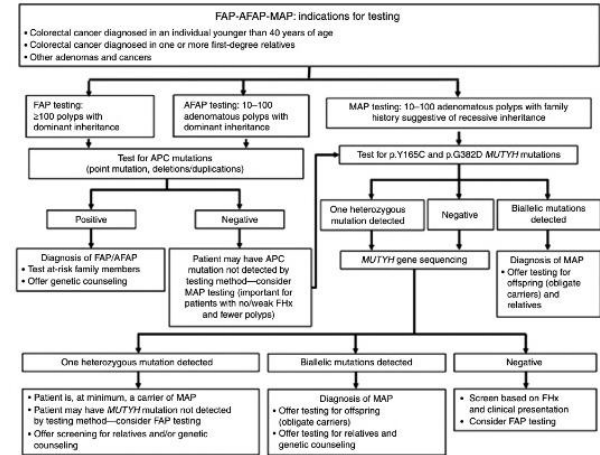
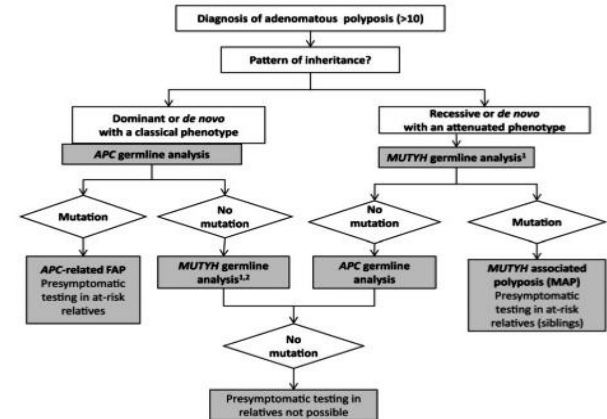


Figure 2 FAP-AFAP-MAP: indications of mapping. AFAP, attenuated adenomatous polyposis; FAP, familial adenomatous polyposis; FHx, family history; MAP, MYH-associated polyposis.

clinical practice guidelines

Annals of Oncology



¹ Germline testing of MUTYH can be initiated by the screening for the most common mutations (G396D, Y179C) in Caucasian populations, followed by analysis of the entire gene in heterozygotes. If common mutations are not present consider sequencing the entire gene in cases with high suspicion.
² A dominant pattern may be seen between a biallelic mutation carrier and a heterozygous mutation carrier (1%-2% of the general population).

Figure 2. Algorithm for genetic diagnosis in Polyposis syndromes.

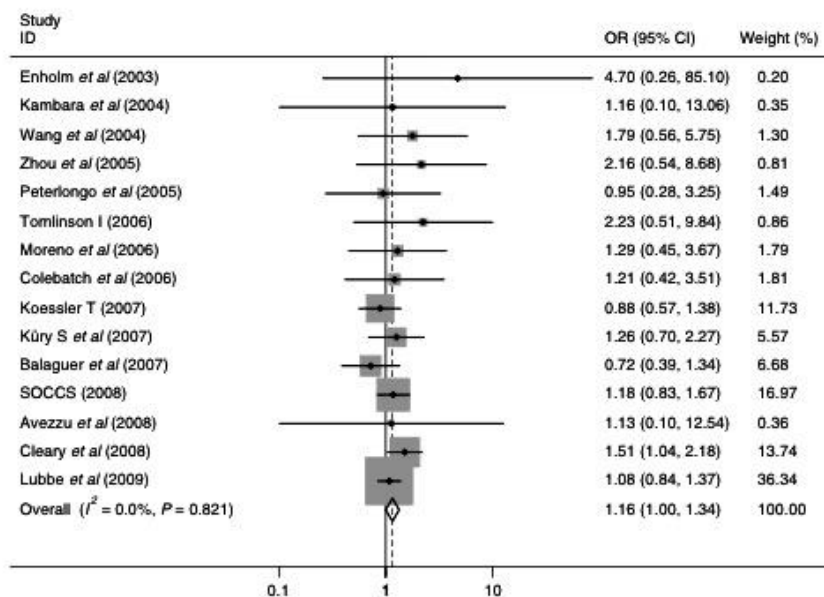
Conclusiones

- Los pacientes con mutaciones bialélicas tienen un claro incremento del riesgo de CCR(riesgo acumulado del 43% a los 60 años) .
- Pueden desarrollar pólipos duodenales (17%) y cáncer duodenal (4%).
- Se han descrito otras manifestaciones extracolónicas como cáncer de ovario,vejiga y piel .
- Controversia sobre el incremento de riesgo de CCR en mutaciones monoalélicas.
- Estudios a favor y en contra:



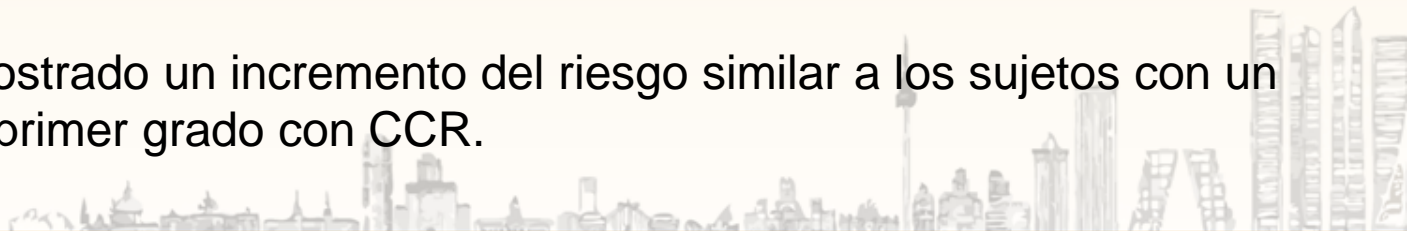
Conclusiones

- Los pacientes con mutaciones bialélicas tienen un claro incremento del riesgo de CCR(riesgo acumulado del 43% a los 60 años) .
- Pueden desarrollar pólipos duodenales (17%) y cáncer duodenal (4%).
- Se han descrito otras manifestaciones extracolónicas como cáncer de ovario,vejiga y piel
- Controversia sobre el incremento de riesgo de CCR en portadoras de mutaciones monoalélicas.
- Estudios a favor y en contra:



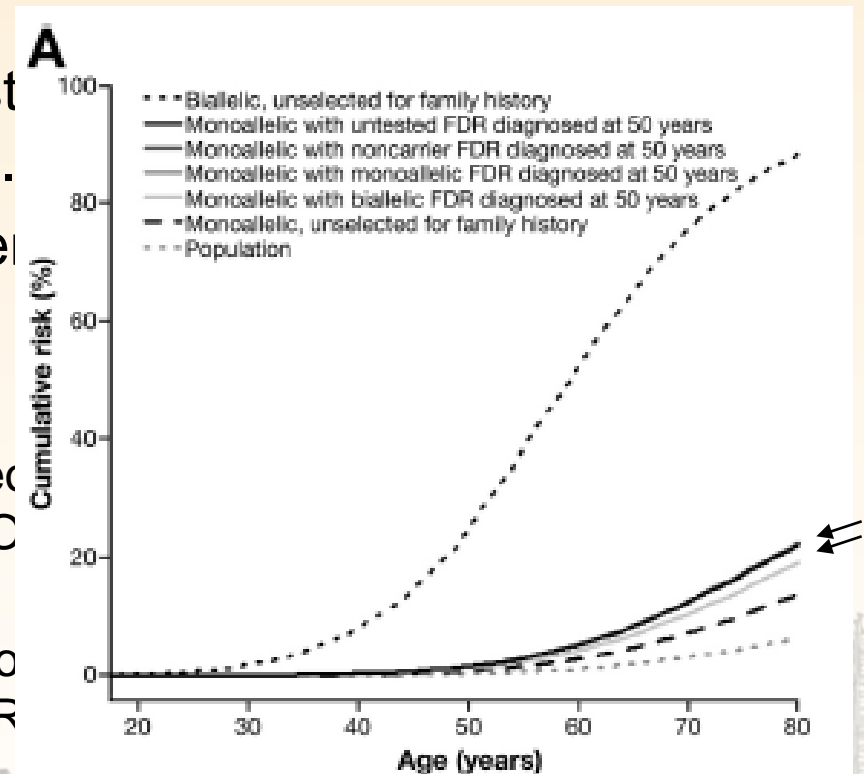
Conclusiones

- Los pacientes con mutaciones bialélicas tienen un claro incremento del riesgo de CCR(riesgo acumulado del 43% a los 60 años) .
- Pueden desarrollar pólipos duodenales (17%) y cáncer duodenal (4%).
- Se han descrito otras manifestaciones extracolónicas como cáncer de ovario,vejiga y piel .
- Controversia sobre el incremento de riesgo de CCR en mutaciones monoalélicas.
- Estudios a favor y en contra:
 - Según el meta-análisis de E.Theodoratou et al. existe un discreto incremento de riesgo de CCR (OR 1,34) únicamente en la variante Y179C.
 - Se ha demostrado un incremento del riesgo similar a los sujetos con un familiar de primer grado con CCR.



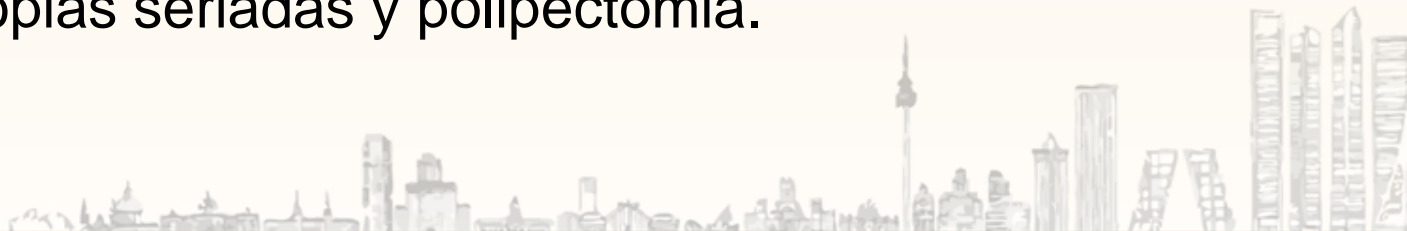
Conclusiones

- Los pacientes con mutaciones bialélicas tienen un claro incremento del riesgo de CCR(riesgo acumulado del 43% a los 60 años) .
- Pueden desarrollar pólipos duodenales (17%) y cáncer duodenal (4%).
- Se han descrito otras manifestaciones de cáncer de ovario,vejiga y piel .
- Controversia sobre el incremento del riesgo de CCR en portadoras de mutaciones monoalélicas.
- Estudios a favor y en contra:
 - Según el meta-análisis de E.Theo el riesgo de CCR (C Y179C) incrementa un 43% a los 60 años.
 - Se ha demostrado un incremento del riesgo de CCR en portadoras de mutaciones monoalélicas con antecedentes familiares de primer grado con CCR.



Conclusiones

- Se debe realizar la determinación de mutación en MYH en :
 - Familiares de primer grado de portadores bialélicos.
 - Pacientes con poliposis (>10 pólipos) sin mutación en APC o con historia familiar sugerente de herencia AR .
 - Pacientes con CCR (con o sin pólipos) a edades precoces (<50años).
- El seguimiento para sujetos con mutaciones bialélicas :
 - Colonoscopia desde los 18-20 años cada 2-3 años.
 - EDA basal a los 25-30 años.
 - Colectomía total profiláctica y anastomosis íleo-rectal en pacientes con pólipos que no sean manejables mediante colonoscopias seriadas y polipectomía.



AGRADECIMIENTOS



Bibliografía

- Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G. C(r) T. A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227–232.
- Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, Frayling I, Jordan S, Maher ER, Mak T, Maynard J, Pigatto F, Shaw J, Cheadle JP. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of *MYH*. *Lancet* 2003.
- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in *MYH*. *N Engl J Med* 2003; 348: 791–99.
- Tenesa A, Farrington SM, Dunlop MG (2005) .Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 97: 320–321
- Tenesa A, Campbell H, Barnetson R. Association of MUTYH and colorectal cancer. *Porteous* .*Br J Cancer*. 2006 Jul 17;95(2):239-42. Epub 2006 Jun 27.
- Theodoratou E, Campbell H, Tenesa A. A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *EM.Br J Cancer*. 2010 Dec 7;103(12):1875-84. doi: 10.1038/sj.bjc.6605966. Epub 2010 Nov 9.
- Brand R, Nielsen M, Lynch H. MUTYH Associated polyposis. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.2012 Oct 04.
- Win AK, Dowty JG, Cleary SP .Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH ,with and without a family history of cancer. 2014 May;146(5):1208-11.e1-5. *Gastroenterology*.2014.01.022. Epub 2014 Jan 17.

