



CÁNCER COLORECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)

Gemma Llort Pursals

Unidad de Consejo Genético. Servicio de Prevención y Control del Cáncer
Instituto Catalán de Oncología. Hospital Durán i Reynals. Barcelona

El Cáncer Colorectal Hereditario No Polipósico (CCHNP) es un síndrome de susceptibilidad a cáncer, de herencia autosómica dominante, caracterizado por presentar un elevado riesgo de presentar un cáncer colorectal (riesgo acumulado a lo largo de la vida del 70% al 85%), y otras neoplasias extracolónicas asociadas.

El diagnóstico del CCHNP o Síndrome de Lynch, se basa –en ausencia de características clínicas patognomónicas– en la documentación detallada de la historia familiar.

El CCHNP se caracteriza por la presencia de cáncer colorectal que afecta a varios miembros y a múltiples generaciones de una familia. La edad media de presentación del cáncer colorectal es aproximadamente a los 45 años, significativamente más joven respecto a la edad media en casos esporádicos, y con un predominio de afectación en el colon derecho (aproximadamente un 70% son proximales al ángulo esplénico). Un 35% de los pacientes presentan neoplasia colorectal múltiple (sincrónica o metacrónica).

Diversos estudios han demostrado un mejor pronóstico de los tumores colorectales asociados al CCHNP comparado con los no hereditarios. Los adenomas que ocurren en el CCHNP tienden a presentarse a edades más jóvenes, tienen un componente vellosa, y a presentar displasia con más frecuencia que en la población general. Aunque en algunos casos se pueden observar múltiples adenomas en el CCHNP, no es característica una poliposis florida.

El CCHNP está asociado con tumores extracolónicos, siendo el carcinoma de endometrio el que se asocia con mayor frecuencia, con un riesgo acumulado del 40% (comparado con el 3% en la población general), y con frecuencia de aparición a edades más jóvenes que en casos esporádicos.

Se han descrito también otras neoplasias que se asocian con más frecuencia en estos pacientes que en la población general, como por ejemplo, carcinoma de ovario (riesgo acumulado del 9%), gástrico (19%), tracto urinario (10%), intestino delgado y vías biliares (18%). (Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, et al. Lifetime risk of different cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 64:430-433, 1995).

CRITERIOS CLÍNICOS PARA IDENTIFICAR FAMILIAS CON HNPCC

En 1990 el “*International Collaborative Group on HNPCC*” estableció los criterios de Amsterdam para identificar a las familias con CCHNP (Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, et al. *The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC)*. *Dis Colon Rectum* 34:424-425, 1991), que a pesar de que tienen sus limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad, son útiles para proporcionar una uniformidad en estudios colaborativos. Estos criterios incluyen: 1) 3 o más familiares con cáncer colorectal, siendo uno de ellos un familiar de primer grado de los otros dos. 2) Además, debe presentarse en 2 o más generaciones y debe haber como mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años. 3) Y por último, debe excluirse el diagnóstico de Poliposis Familiar Colónica. Los criterios de Amsterdam tienen limitaciones, principalmente porque son muy estrictos por no considerar los tumores extracolónicos que con frecuencia se asocian a éste síndrome. Por este motivo, en 1999 se definieron los criterios de Amsterdam II, en el que se incluyen familias con 3 miembros que tengan un tumor asociado al CCHNP: colorectal, endometrio, intestino

delgado y vías urinarias. El resto de los criterios no se modificaron. (Vasen HFA, 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.

El hecho de que no se cumplan todos los criterios no permite excluir el diagnóstico clínico de CCHNP, por lo que deberemos sospechar este síndrome en familias pequeñas con agregación de neoplasias asociadas al CCHNP, especialmente si se presentan a edades jóvenes o si una persona tiene múltiples tumores primarios. (HFA Vasen. *Clinical Diagnosis and Management of Hereditary Colorectal Cancer Syndromes*. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, nº 21s (November 1 Supplement), 2000:pp 91-92).

Características genéticas del CCHNP

Una pequeña proporción del total del cáncer colorectal está asociado a mutaciones en genes de susceptibilidad hereditaria. El CCHNP es responsable de aproximadamente un 5% del total del CCR, mientras que la Poliposis Familiar Colónica representa aproximadamente un 1% del total.

En la actualidad se considera que el CCHNP está causado por mutaciones germinales en alguno de los 5 genes que pertenecen a la familia de los Genes Reparadores del ADN (más del 90% de las mutaciones detectadas son en los genes MSH2 o MLH1). Una mutación en uno de los genes reparadores ocasionará inestabilidad de microsatélites. Los microsatélites son secuencias repetitivas en el genoma de ADN no codificante cuyo significado funcional se desconoce. Dado que más del 90% de los tumores colorectales de pacientes con mutaciones en uno de éstos dos genes presentan inestabilidad de microsatélites (MSI-H), la inestabilidad de microsatélites puede ser un marcador útil para el diagnóstico de éste síndrome. De todas maneras, la inestabilidad de microsatélites no es específica del CCHNP, y se puede presentar en un 15% de cáncer colorectal aparentemente esporádico. (Boland CR 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).

SEGUIMIENTO DE LOS INDIVIDUOS QUE PERTENECEN A FAMILIAS CON CCHNP

Es importante enfatizar que las recomendaciones que se exponen a continuación van dirigidas a aquellos individuos portadores de mutación en uno de los genes reparadores del ADN, pero también a los familiares de riesgo de aquellas familias donde no se haya logrado detectar una mutación genética, dado que existe la posibilidad de que la mutación no haya podido ser identificada a pesar de que exista una predisposición hereditaria en la familia. Así pues aunque el resultado del análisis genético sea indeterminado o no informativo, los familiares directos de un individuo afecto por un cáncer colorectal deberán ser considerados como de alto riesgo atendiendo a su historia familiar, y deberán realizar un seguimiento tan riguroso como los portadores de mutación.

El proceso de carcinogénesis de un adenoma colónico a un cáncer colorectal en el CCHNP puede suceder en un periodo de 2 a 3 años, a diferencia de la población general en que este proceso puede requerir de 8 a 10 años (Jass JR, Stewart SM. Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 1992; 33:783-6). Esta aceleración de la carcinogénesis que se ha observado en el CCHNP, justifica un cribado intensivo con colonoscopia completa a partir de los 20-25 años y con una periodicidad bienal, y anual a partir de los 40 años. (Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2003; 348:919-32).

Se recomienda el seguimiento de la neoplasia de endometrio y ovarios, dado que son las localizaciones más frecuentes después del cáncer colorectal. Para la neoplasia de endometrio se recomienda exploración ginecológica y ecografía transvaginal, que debería realizarse anualmente a partir de los 30 años. Algunos autores recomiendan añadir el aspirado endometrial para valoración patológica.

Para el seguimiento de la neoplasia de ovario se recomienda la ecografía transvaginal y el marcador Ca-125, anualmente y a partir de los 30 años. Las pacientes deben ser informadas de sus limitaciones en cuanto a

sensibilidad y especificidad. (Burke W, Petersen GM, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. Hereditary non-polyposis colon cancer. JAMA 277: 915-919,1997).

En familias con antecedentes de neoplasias en otras localizaciones extracolónicas, se podrá individualizar el cribado para aquellas neoplasias, si bien éste puede ser difícil y no garantiza un aumento de la supervivencia. (Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine, 2003; 348:919-32).

¿Es eficaz el cribado del cáncer colorectal en familias con CCHNP?

Actualmente hay datos que demuestran un beneficio en la supervivencia con el cribado colorectal de los individuos de alto riesgo. Un estudio realizado en Finlandia indica después de 15 años de seguimiento que el cribado permite reducir la tasa de mortalidad por cáncer colorectal en un 65% en estas familias. (Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary non polyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2000; 118:829-34).

Un estudio holandés ha observado un número sorprendentemente elevado de cáncer de intervalo (definido como los tumores detectados después de una colonoscopia reciente negativa). Teniendo en cuenta el elevado riesgo a lo largo de la vida de que portadores de mutación desarrollen una neoplasia colorectal y que el seguimiento no es completamente seguro son argumentos que algunos autores han utilizado para considerar la colectomía profiláctica (por ejemplo, en pacientes con adenomas con displasia severa). (Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM: Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). Lancet 345:1183-1184, 1995).

Hay un estudio que analiza el beneficio en la esperanza de vida con el seguimiento con colonoscopia y con cirugía profiláctica. El seguimiento presenta un incremento en la esperanza de vida de 13.5 años, y la colectomía profiláctica de 15.6 años (Syngal S et al. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary non polyposis colorectal cancer mutations. Ann Intern Med 129:787-796, 1998).

La cirugía profiláctica se puede considerar una opción, pero no una recomendación para portadores de mutación, dado que actualmente no disponemos datos que demuestren un beneficio de la colectomía profiláctica. (Burke W, Petersen GM, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. Hereditary nonpolyposis colon cancer. JAMA 277:915-919, 1997).

La colectomía profiláctica en el CCHNP es una cuestión compleja porque la penetrancia para el cáncer colorectal en portadores de mutación es aproximadamente un 70%. Además, después de una colectomía profiláctica queda un 12% de riesgo de cáncer colorectal que generalmente se presenta a los 4 a 6 años después de la colectomía profiláctica (Rodriguez-Bigas, Vasen HFA, Mecklin JP et al. 1997. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Ann Surg 225: 202-7). Es una intervención que se asocia con un 1% de mortalidad, cifra demasiado elevada en el contexto de la profilaxis. Tampoco debemos olvidar la heterogeneidad clínica de éste síndrome, y la posibilidad de que un individuo presente otra neoplasia diferente de la colorectal.

Hay autores que considerando la elevada incidencia de tumores metacrónicos (25%-40%) aconsejan que los pacientes diagnosticados de un cáncer colorectal asociado a CCHNP sean tratados con una colectomía total o subtotal. (Mecklin JP, Jarvinen H.1993. Treatment and follow-up strategies in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. Dis Col Rec 36:927-9.) Independientemente del tipo de resección, es fundamental realizar un seguimiento anual por endoscopia del colon o recto remanente.

La histerectomía y anexectomía bilateral profiláctica es una opción que algunos autores ofrecen a mujeres postmenopáusicas portadoras de mutación que tienen que ser intervenidas tras el diagnóstico de un cáncer

colorectal (DeCosse JJ: Surgical profilaxis of familial colon cancer: Prevention of death from familial colorectal cancer. J Natl Cancer Inst (Monogr) 17:31-32, 1995). (Lynch HT. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology 104: 1535-1549, 1993).

QUIMIOPREVENCIÓN

La quimiopreención puede ser una opción que permita complementar al cribado para reducir la mortalidad por cáncer colorectal, y va dirigida a prevenir el desarrollo de adenomas y su evolución a cáncer colorectal.

Los fármacos que más se han utilizado para la prevención del cáncer colorectal son la Aspirina y otros Anti-inflamatorios no esteroideos. Estos fármacos inhiben la ciclooxigenasa 1 y 2, enzimas catalíticas implicados en la síntesis de prostaglandinas. Recientemente, los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxigenasa 2 también se han estudiado como preventivos.

En ensayos randomizados se ha demostrado que Sulindac y Celecoxib puedan conseguir una regresión de los pólipos en pacientes con Poliposis Familiar Colónica. Todavía no disponemos de estudios comparativos que valoren la eficacia y seguridad de Celecoxib y Sulindac. No hay datos que demuestren la eficacia de la quimiopreención en CCHNP.

Observaciones recientes sugieren que la Aspirina y los Anti-inflamatorios no esteroideos, suplementos en la dieta de Calcio y Folatos, y el tratamiento hormonal substitutivo en la post-menopausia pueden tener un beneficio quimiopreventivo.

Hasta que la eficacia y la seguridad de estas estrategias no se haya confirmado en estudios controlados randomizados de doble ciego, no se puede aceptar la quimiopreención como una práctica médica standard. (Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of CRC. NEJM 2000, Vol 342: 1960-1968).

CONSEJO GENÉTICO

Todos los estudios genéticos de predisposición hereditaria al cáncer deben realizarse en el contexto del consejo genético. Previo al análisis genético es necesaria una visita informativa, donde se discutan los beneficios, riesgos y limitaciones de éstos estudios, así como las implicaciones para el individuo que vaya a ser estudiado y para toda su familia. Se informará de las consecuencias de éstos estudios y de las opciones para el tratamiento y prevención en caso de un resultado positivo. Posteriormente, previo consentimiento informado se realizará la extracción de sangre para el análisis genético.

Los resultados del estudio genético se discuten en una tercera visita, así como las implicaciones del mismo para el individuo y sus familiares de riesgo.

CONCLUSIÓN

Es necesario que los médicos integren la historia familiar de neoplasia para poder identificar individuos que puedan pertenecer a un Síndrome de Lynch. Es importante el diagnóstico del CCHNP porque como hemos visto tiene unas implicaciones terapéuticas y en las estrategias preventivas, no sólo para el paciente afecto sino también para todos sus familiares de riesgo, y además en la actualidad ya hay evidencia del beneficio del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad por cáncer colorectal en éstos individuos de alto riesgo.