

Síndromes hereditarios de predisposición al cáncer colorrectal identificados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú

Inherited colorectal cancer predisposition syndromes identified in the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Peru

María del Carmen Castro-Mujica^{1,a}, Yasser Sullcahuamán-Allende^{1,b}, Fernando Barreda-Bolaños^{1,c}, Luis Taxa-Rojas^{1,d}

¹ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

^a Médico Genetista, ^b Médico Genetista, ^c Médico Gastroenterólogo, ^d Médico Patólogo oncólogo.

Recibido: 22/07/2013; Aprobado: 07/04/2014

RESUMEN

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es la cuarta neoplasia más frecuente en el mundo y según el origen de las alteraciones en el genoma de las células, el CCR se clasifica en esporádico (~70%) y genético (~30%), éste último involucra a los síndromes hereditarios de predisposición al CCR. **Objetivo:** Describir los síndromes hereditarios de predisposición al CCR, polipósicos y no polipósicos, identificados en el consultorio de Oncogenética del INEN. **Material y métodos:** Estudio descriptivo observacional a partir del registro de atenciones en el consultorio de Oncogenética del INEN durante el periodo 2009 al 2013. Se incluyeron a los pacientes con antecedentes personales o familiares de CCR y/o con poliposis colónica que fueron referidos para la evaluación clínica genética al consultorio de Oncogenética del INEN. **Resultados:** El 59,3% fueron mujeres, 40,7% varones, 69,8% fueron menores de 50 años, 60,5% presentó un CCR único, 23,2% más de un CCR o un CCR asociado a otra neoplasia extracolónica y el 32,6% poseían antecedentes familiares de cáncer con patrón de herencia autosómico dominante. Según el diagnóstico clínico genético, el 93,1% de los casos incluidos correspondieron a síndromes hereditarios de predisposición al CCR, siendo el 33,8% síndromes de poliposis colónica, 23,3% síndromes de CCR hereditario no polipósico (CCRHNP) y el 36,0% casos probables de síndrome CCRHNP. **Conclusiones:** La evaluación clínica genética de los pacientes con antecedentes personales o familiares de CCR y/o con poliposis colónica permite identificar a los síndromes hereditarios de predisposición al CCR y brindar una adecuada asesoría genética al paciente y familiares en riesgo, estableciendo medidas de seguimiento y estrategias de prevención a fin de evitar la morbimortalidad por cáncer.

Palabras clave: Cáncer colorrectal; Síndromes neoplásicos hereditarios; Neoplasias colorrectales hereditarias sin poliposis (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) is the fourth most common cancer in the world and is classified according to their origin in sporadic CRC (~ 70%) and genetic CRC (~ 30%), this latter involves cases of familial aggregation and inherited syndromes that predispose to CRC. **Objective:** To describe inherited CRC predisposition syndromes, polyposic and non-polyposic, identified in the Oncogenetics Unit at National Institute of Cancer Disease (INEN). **Material and methods:** A descriptive observational record from the attentions of the Oncogenetics Unit at INEN during 2009 to 2013. We included patients with personal or familiar history of CRC and/or colonic polyposis who were referred for clinical assessment to the Oncogenetics Unit at INEN. **Results:** 59.3 % were female, 40.7 % male, 69.8% under 50 years old, 60.5% had a single CRC, 23.2% had more than one CRC or CRC associated with other extracolonic neoplasia and 32.6% had a familiar history of cancer with autosomal dominant inheritance. According to the clinical genetic diagnosis, 93.1% of the included cases were inherited syndromes that predispose to CRC, with 33.8% of colonic polyposis syndromes, 23.3% of hereditary nonpolyposis CRC syndromes (HNPCC) and 36.0% of CCRHNP probable cases. **Conclusions:** Clinical genetic evaluation of patients with personal or familiar history of CRC and/or colonic polyposis can identify inherited colorectal cancer predisposition syndromes and provide an appropriate genetic counseling to patients and relatives at risk, establishing guidelines to follow-up and prevention strategies to prevent morbidity and mortality by cancer.

Key words: Colorectal cancer; Neoplastic syndromes, hereditary; Colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es la cuarta neoplasia más frecuente en el mundo, posee una incidencia de 17,2 por 100 000 habitantes y ocupa la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial ⁽¹⁾. En el Perú se diagnostican aproximadamente 2000 casos nuevos de CCR al año ⁽¹⁾ y el Instituto Nacional de Enfermedades

Neoplásicas (INEN) registra anualmente un promedio de 490 casos nuevos de CCR, donde el 12% de pacientes posee entre 30 a 44 años de edad ⁽²⁾.

El cáncer se caracteriza por la transformación maligna de las células normales debido a múltiples alteraciones en su genoma ⁽³⁾. Según el origen de estas alteraciones, el CCR se clasifica en: a) esporádico (~70%):

Citar como: Castro-Mujica MC, Sullcahuamán-Allende Y, Barreda-Bolaños F, Taxa-Rojas L. Síndromes hereditarios de predisposición al cáncer colorrectal identificados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2014;34(2):107-14.

generalmente en personas mayores a 50 años y debido a mutaciones génicas espontáneas en las células colónicas que usualmente son desencadenadas por factores medioambientales y b) genético (~30%) (ver Tablas 1 y 2): que se presenta 10 a 20 años antes en comparación a los casos esporádicos y se subdivide en los casos de agregación familiar (25%) debido a mutaciones génicas no conocidas, en múltiples genes o en genes de baja

penetrancia, donde no existe un patrón de herencia establecido, como el síndrome de poliposis hiperplásica y el CCR tipo X; y los casos de síndromes hereditarios de predisposición al CCR (5%) debidos a mutaciones germinales en genes de alta penetrancia, con un patrón de herencia definido y donde existe la probabilidad de heredar la mutación a sus descendientes confiriéndoles además un riesgo a desarrollar CCR ⁽⁴⁻⁶⁾.

Tabla 1. Clasificación de los principales síndromes genéticos de predisposición al cáncer colorrectal de acuerdo a la base de datos de OMIM y GeneReviews.

Fenotipo (N° OMIM)		Gen	Herencia	Características clínicas frecuentes	
Síndromes de poliposis colónica	Adenomatoso	Poliposis adenomatosa familiar (PAF) (#175100)	APC	AD	100 a miles de pólipos adenomatosos en pacientes menores 40 años o menos de 100 pólipos en pacientes con historia familiar PAF. Manifestaciones extracolónicas: pólipos en TGI alto, HCEPR, tumor desmoides, dientes supernumerarios, adenomas suprarrenales, etc. 30-40% de los casos son de novo (casos aislados, sin antecedentes familiares) Riesgo de CCR: 95% a los 50 años. <u>Variante: Síndrome Gardner:</u> Pólipos, osteomas, quistes epidermoides, Tumor desmoides. <u>Variante: Síndrome Turcot:</u> Pólipos, tumores del SNC (meduloblastoma)
		PAF atenuada (PAFA) (#175100)	APC	AD	10 a 99 pólipos adenomatosos en pacientes menores 40 años ó 100 ó más pólipos en mayores de 40 años. Riesgo CCR: 70% a lo largo de vida.
		Asociado a MYH (MAP) (#608456)	MUTYH	AR	Similar a PAFA. Presencia de poliposis duodenal. Riesgo CCR: 80% a lo largo de vida.
	Hamartomatoso	Peutz-Jeghers (PJS) (#175200)	STK11	AD	2 ó más pólipos hamartomatosos, hiperpigmentación mucocutánea (mucosa bucal) e historia familiar. Riesgo CCR: 40% a lo largo de vida.
		Poliposis juvenil (JPS) (#174900)	BMPR1A, SMAD4	AD	Más 5 pólipos juveniles en menores 30 años ó cualquier número de pólipos juveniles e historia familiar. 15% asociado a telangiectasias, etc. Riesgo CCR: 40% a lo largo de vida.
		Cowden (CS) (#158350)	PTEN	AD	Pólipos hamartomatosos múltiples en colon y recto (pólipos juveniles, lipomas, ganglioneuromas). Riesgo CCR: 40% a lo largo de vida.
	Mixto	Poliposis mixta hereditaria (PMH) (#601228)	15q15.3-q22.1	AD	Pólipos juveniles, adenomatosos e hiperplásicos simultaneos Riesgo incrementado CCR a lo largo de la vida (no estimado)
Síndrome de ccr no polipósico	Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome CCRHNP) (#120435)	MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	AD	Criterios de Amsterdam II: CCR y/o otras neoplasias extracolónicas (endometrio, intestino delgado, ovario, estómago, uréter, cerebro, vía biliar, etc), en tres o más familiares en al menos dos generaciones, alguno menor de 50 años y debe excluirse PAF. Criterios de Bethesda revisado: CCR diagnosticado antes de los 50 años ó sincrónicos ó metacrónicos ú otras neoplasias extracolónicas relacionadas, ó CCR con elevado grado de IMS, ó uno ó más familiares de primer grado con CCR ú otra neoplasia relacionada siendo al menos uno menor de 50 años, ó al menos dos familiares de primero ó segundo grado con CCR ó neoplasia relacionada siendo al menos uno menor de 50 años. Riesgo CCR: 50-80% a lo largo de vida. Riesgo cáncer endometrio: 30-60% a lo largo de vida. Riesgo neoplasias extracolónicas: 5-15% a lo largo de vida. <u>Síndrome Turcot:</u> CCR y tumores cerebrales (mutaciones bialélicas en genes MMR) <u>Síndrome Muir-Torre:</u> CCR asociado a adenomas u adenocarcinomas sebáceos.	

CCR: Cáncer colorrectal. TGI: Tracto gastrointestinal. HCEPR: Hipertrfia congénita del epitelio pigmentario de la retina. SNC: Sistema nervioso central.

Tabla 2. Características de enfermedades de predisposición al cáncer colorrectal sin un patrón de herencia establecido o sin mutación génica conocida.

Tipo	Nombre	Gen y herencia	Características clínicas frecuentes
Polipósico	Poliposis hiperplásica (PH)	Desconocidos	5 ó más pólipos hiperplásicos, próximos al sigma y al menos dos mayores a 1 cm ó cualquier numero de pólipos hiperplásicos asociados a historia familiar, ó más de 30 pólipos hiperplásicos en todo el colon. Riesgo CCR: 50% a lo largo de vida.
No polipósico	Cáncer colorrectal tipo X	Desconocidos	Cumplimiento de criterios de Amsterdam II y/o Bethesda revisados, sin presencia de mutación germinal en los genes MMR Riesgo incrementado de CCR a lo largo de la vida (no estimado) Probabilidad casi nula a desarrollar neoplasias extracolónicas (a diferencia de Síndrome CCRHNP)

Los síndromes hereditarios de poliposis colónica con predisposición a desarrollar CCR se distinguen por la edad de presentación, tipo y número de pólipos, patrón de herencia, genes alterados, manifestaciones extracolónicas asociadas y el porcentaje de riesgo a desarrollar CCR ⁽⁶⁾. Estos síndromes incluyen : poliposis adenomatosa familiar (PAF), síndrome de Gardner (GS), síndrome de Turcot (TS), poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA), poliposis asociada a mutación en el gen MYH (MAP), síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), síndrome de poliposis juvenil (JPS), síndrome de Cowden (CS) y el síndrome de poliposis mixta hereditaria ⁽⁴⁻⁶⁾.

El síndrome de CCR hereditario no polipósico (CCRHNP) ó síndrome de Lynch (SL), es el CCR hereditario más frecuente ^(6,7) y se debe a la mutación a nivel germinal en alguno de los genes de reparación de los errores de replicación del ADN (MMR, del inglés *mismatch repair*): MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 y PMS2 ^(8,9). Además del riesgo a desarrollar CCR, el síndrome CCRHNP confiere un riesgo elevado a desarrollar otras neoplasias extracolónicas como el cáncer de endometrio, intestino delgado, ovario, estómago, uréter, cerebro, vía biliar, entre otros ⁽¹⁰⁾. Los pacientes con CCR no polipósico y/o con neoplasias extracolónicas relacionadas que cumplen con los criterios clínicos de Amsterdam II para el síndrome de CCRHNP son candidatos al estudio de secuenciación de los genes MMR ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Los pacientes que no cumplen con dichos criterios pero poseen al menos uno de los criterios revisados de Bethesda son catalogados como casos probables de síndrome CCRHNP ⁽¹¹⁾ y se les debe realizar el estudio de inestabilidad de microsatélites (IMS) y/o el de inmunohistoquímica (IHQ) previo al secuenciación génica ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Aproximadamente el 40% de los casos que cumplen con los criterios de Amsterdam II no presentan mutación en los genes MMR, estos casos son catalogados como CCR familiar tipo X y se caracteriza por presentarse el CCR en personas mayores de 50 años de edad, ser de localización distal y no poseer un riesgo a desarrollar neoplasias extracolónicas, a diferencia del síndrome CCRHNP ⁽¹²⁾.

Actualmente, existen modelos matemáticos predictivos que nos permiten calcular la probabilidad que tiene el paciente con CCR no polipósico, de portar mutación en los genes MMR basado en sus antecedentes personales y familiares de CCR ⁽¹⁵⁾, con una mayor sensibilidad y especificidad sobre los criterios de Ámsterdam II y los criterios revisados de Bethesda ⁽⁶⁾. En los casos que la probabilidad sea 10% ó más, se deberá solicitar el estudio génico ⁽¹⁵⁾.

La evaluación clínico genética de todo paciente con o sin poliposis colónica que presente un CCR a una edad menor de 50 años y/o con antecedentes familiares de CCR u otras neoplasias extracolónicas asociadas, es fundamental para realizar el diagnóstico de los síndromes hereditarios de predisposición al CCR y solicitar los estudios genéticos correspondientes, además de brindar la asesoría genética al paciente y sus familiares en riesgo y poder establecer las medidas de seguimiento y estrategias de prevención adecuadas a fin de evitar la morbimortalidad por cáncer.

El objetivo del presente trabajo es describir los síndromes hereditarios de predisposición al CCR identificados en el consultorio de Oncogenética del INEN durante el periodo 2009-2013 en los pacientes que fueron referidos por el médico tratante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo observacional a partir del registro de atenciones del consultorio de Oncogenética del INEN. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con antecedentes personales o familiares de CCR y/o con poliposis colónica referidos al consultorio de Oncogenética durante el periodo 2009 al 2013. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no tenían el informe de colonoscopia ni el de anatomía patológica. El presente estudio no cuenta con una muestra, ya que trabajamos con el total de pacientes que cumplieron con los criterios mencionados (86 casos).

Se tomaron los datos de sexo y edad del paciente, presencia de poliposis colónica, presencia de CCR y sus características (único ó múltiples, sincrónico ó metacrónico, localización proximal o distal), presencia de neoplasias extracolónicas asociadas e historia familiar de CCR mediante el heredograma determinando si existía un patrón de herencia en la familia y el número de familiares afectados. Con los datos obtenidos, se evaluó el cumplimiento de los criterios clínico genéticos establecidos para los síndromes hereditarios de predisposición al CCR de acuerdo a las bases de datos OMIM ⁽¹⁶⁾ y GeneReviews ⁽¹⁷⁾ disponibles en las siguientes direcciones <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> y <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>, respectivamente.

Los casos con más de 100 pólipos colónicos fueron catalogados como PAF. Los casos con menos de 100 pólipos colónicos fueron catalogados como PAFA/MAP por no poseer el estudio molecular que permita determinar el gen alterado. Los casos de CCR no polipósico que cumplieron con los criterios de Ámsterdam II fueron catalogados como síndrome CCRHNP y los casos que no cumplieron con los criterios de Ámsterdam II pero poseían al menos uno de los criterios revisados de Bethesda fueron catalogados como casos probables de síndrome CCRHNP. El modelo predictivo que se aplicó a los casos de CCR no

polipósico fue el MMRpredict (<http://hnpccpredict.hgu.mrc.ac.uk/>).

El patrón de herencia fue establecido mediante la realización del heredograma, donde los casos con herencia autosómico dominante fueron determinados tras encontrar al menos tres afectados en la familia, siendo uno de ellos familiar de primer grado de los otros, involucrando al menos a dos generaciones sucesivas.

La limitación del presente trabajo fue no contar con el estudio de secuenciamiento génico para poder determinar la presencia de mutaciones germinales en los genes involucrados en los síndromes hereditarios de predisposición al CCR.

RESULTADOS

De los 86 casos incluidos, 51 (59,3%) fueron del sexo femenino, 35 (40,7%) del sexo masculino, 60 (69,8%) menores de 50 años con una edad promedio de 35 años (rango, 11 a 49 años), 52 (60,5%) presentaron un CCR único y 20 (23,2%) más de un CCR o un CCR asociado a otra neoplasia extracolónica. Según el heredograma, 28 casos (32,6%) poseían antecedentes familiares de cáncer con patrón de herencia autosómico dominante y un promedio de 4 familiares afectados por familia (rango, 2 a 8 familiares) (ver Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los pacientes incluidos según sexo, edad de presentación, presencia de cáncer y antecedentes familiares de cáncer.

Diagnostico clínico genético	Sexo		Edad de presentación			Presencia de cáncer			Antecedentes familiares de cáncer			Total	
	M	F	Menor a 50 años	Mayor a 50 años	NO	CCR único	Cáncer extra colónico	CCR multiple ó CCR asociado a cáncer extracolónico	CON herencia autosómico dominante	Sin patrón de herencia	Caso aislado	N°	%
Síndrome CCRHNP	7	13	15	5	0	8	3	9	20	0	0	20	23.3
Probable síndrome CCRHNP	12	19	25	6	0	25	0	6	0	11	20	31	36.0
CCR Esporádico	1	3	0	4	0	4	0	0	0	0	4	4	4.6
Síndrome PAF	8	11	15	4	3	12	0	4	6	6	7	19	22.1
Síndrome PAFA/ MAP	3	4	1	6	4	2	0	1	0	0	7	7	8.1
Síndrome Gardner	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1.2
Síndrome Peutz-Jeghers	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1.2
Síndrome PMH	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1.2
Poliposis hiperplásica	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	2	2	2.3
Total (N°)	35	51	60	26	11	52	3	20	28	18	40	86	
Total (%)	40.7	59.3	69.8	30.2	12.8	60.5	3.5	23.2	32.6	20.9	46.5	100.0	

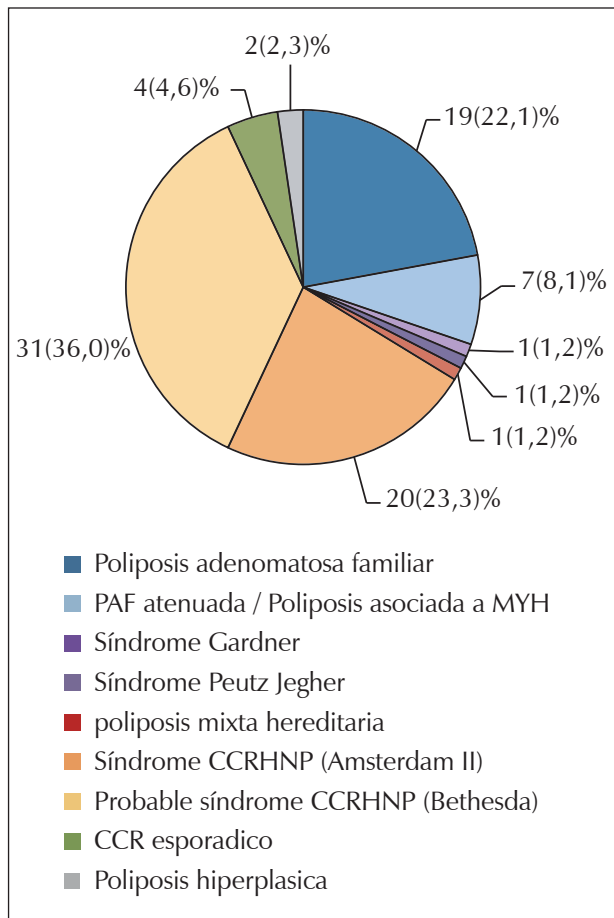


Figura 1. Distribución de los 86 casos incluidos, según el diagnóstico clínico genético establecido.

Según los criterios clínicos genéticos (ver Figura 1), se halló que 80 casos (93,1%) correspondieron a síndromes hereditarios de predisposición al CCR, siendo 29 (33,8%) síndromes de poliposis colónica, 20 (23,3%) síndromes CCRHNP y 31 (36%) casos probables de síndrome CCRHNP. Los seis casos restantes (6,9%) fueron, dos casos aislados en la familia de poliposis hiperplásica (2,3%) y cuatro casos de CCR esporádico (4,6%) en pacientes mayores de 50 años, con CCR único de colon distal y casos aislados en la familia.

En el análisis de los 29 casos de síndromes de poliposis colónica, se halló que el promedio de edad fue de 45 años (rango, 15 a 74 años), de los cuales 19 (22,1%) fueron catalogados como PAF, siete (8,1%) PAFA/MAP, un (1,2%) GS, un (1,2%) PJS y un (1,2%) caso de PMH. Se encontró que 14 de los casos presentaron un CCR único, cinco presentaron un CCR múltiple o CCR asociado a una neoplasia extracolónica, ocho casos poseían antecedentes familiares de cáncer con patrón de herencia autosómico dominante en la familia, siete poseían antecedentes familiares patrón de herencia y 14 fueron casos aislados en la familia (ver Tabla 3).

En el análisis de los 51 casos con CCR no polipósico y/o neoplasias extracolónicas relacionadas al síndrome CCRHNP, se halló que 20 casos (23,3%) cumplieron con los criterios de Amsterdam II, presentaron antecedentes familiares de cáncer con patrón de herencia autosómico dominante y poseían una edad promedio 43 años (rango, 29 a 68 años); de ellos, nueve presentaron un CCR múltiple o un CCR asociado a una neoplasia extracolónica, ocho presentaron un CCR único y tres presentaron un cáncer extra colónico; los 17 casos que presentaron CCR fueron de colon proximal en el 58,8% (ver Tablas 3 y 4).

Tabla 4. Distribución de los casos de síndrome de CCRHNP, casos probables de síndrome de CCRHNP y los casos de CCR esporádico según la localización del CCR (distal ó proximal).

Diagnóstico clínico genético	Localización del CCR				Total (Nº)
	Colon proximal		Colon distal		
	Nº	%	Nº	%	
Síndrome CCRHNP	10	58,8%	7	41,2%	17
Probable síndrome CCRHNP	15	48,4%	16	51,6%	31
CCR esporádico	0	0%	4	100,0%	4

Los 31 casos restantes, que no cumplieron con los criterios de Amstedenam II, fueron catalogados como casos probables de síndrome de CCRHNP por poseer al menos uno de los criterios revisados de Bethesda, donde se halló que el promedio de edad fue de 36 años (rango, 11 a 74 años) y según el heredograma 20 fueron casos aislados en la familia y 11 casos presentaron antecedentes familiares de cáncer sin patrón de herencia establecido. Se encontró que 25 de los casos presentaron un CCR único y seis presentaron CCR múltiple ó CCR asociado a un cáncer extracolónico, siendo de colon distal en el 51,6% de los casos (ver Tablas 3 y 4).

Tras aplicar el modelo matemático predictivo MMRpredict en los 17 casos de síndrome de CCRHNP que poseían CCR, se halló que 11 casos tuvieron una probabilidad de 75-100% de portar mutación en los genes MMR; en los casos probables de síndrome de CCRHNP se halló que 18 casos tuvieron una probabilidad mayor al 10% y los cuatro casos de CCR esporádico tuvieron una probabilidad menor al 10% de portar mutación génica (ver Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de los casos de síndrome de CCRHNP, casos probables de síndrome de CCRHNP y los casos de CCR esporádico según la probabilidad de poseer mutación en los genes MMR (de acuerdo al modelo predictivo MMRpredict).

Modelo predictivo MMR PREDICT	Diagnóstico clínico genético de los pacientes con ccr no polipósico		
	SD CCRHNP	Probable SD CCRHNP	CCR esporádico
<10%	2	13	4
10 – 25%	4	5	0
25 – 50%	0	5	0
50 – 75%	0	1	0
75 – 100%	11	7	0
Total	17	31	4

DISCUSIÓN

El presente trabajo describe los 86 casos incluidos, donde 60 casos (69,8%) fueron menores de 50 años de edad, 28 casos (32,6%) poseían antecedentes familiares de cáncer con patrón de herencia autosómico dominante y 20 casos (23,2%) presentaron más de un CCR o un CCR asociado a otra neoplasia extracolónica, siendo estas características importantes en la evaluación clínica genética del paciente con historia personal y/o familiar de CCR para identificar a los casos de CCR de origen genético (4). Nuestro trabajo muestra que 80 casos (93,1%) correspondieron a síndromes hereditarios de predisposición al CCR según la evaluación realizada en el consultorio de Oncogenética del INEN, siendo 29 casos (33,8%) síndromes hereditarios de poliposis colónica, 20 casos (23,3%) síndromes CCRHNP y 31 casos (36,0%) probables de síndrome CCRHNP.

En el INEN se registran aproximadamente 490 casos nuevos de CCR al año, donde el 12% corresponde a pacientes entre 30 a 44 años de edad (2); estos datos son relevantes porque sólo con poseer una edad menor a los 50 años se debería referir anualmente un promedio de 59 pacientes al consultorio de Oncogenética del INEN, sin embargo esta cifra no alcanza los 20 pacientes al año. El subdiagnóstico del CCR de etiología genética se debe, en la mayoría de casos, a no indagar detalladamente sobre los antecedentes personales y familiares del paciente con CCR y/o no reconocer los criterios de referencia de un paciente con CCR al consultorio de Oncogenética, hecho que ha sido demostrado también en otros trabajos como el de Singh et al. (10) que muestran que sólo el 7% de los pacientes que cumplían con los criterios clínicos del síndrome CCRHNP fueron referidos al consultorio de Oncogenética y de ellos, al 49% no

se había indagado sobre la historia familiar de cáncer al momento del diagnóstico del cáncer; similar reporta Mukherjee et al. (18) donde el 38% de los pacientes incluidos en su estudio no tenían datos sobre la historia familiar y sólo el 20% de los pacientes que cumplían los criterios clínicos fueron referidos al consultorio de Oncogenética del hospital.

Respecto a los 29 casos de síndromes hereditarios de poliposis colónica identificados, 19 cumplieron con los criterios clínicos genéticos para el diagnóstico de PAF con la presencia de más de 100 pólipos colónicos, siendo 15 casos (78,9%) menores de 50 años de edad y 12 (63,1%) con antecedentes familiares de cáncer. En los casos de PAF está indicado el estudio molecular del gen APC para determinar si porta mutación génica germinal y realizar el cálculo de riesgo en sus familiares por ser de herencia autosómico dominante. Debemos mencionar la importancia de realizar el estudio génico en estos casos porque el 18% - 27% de los casos con más de 100 pólipos colónicos puede corresponder a algunas excepciones del síndrome MAP, que se debe a mutaciones en el gen MYH y se caracteriza por presentar menos de 100 pólipos colónicos y poseer un patrón de herencia autosómico recesivo (17). El estudio de Torreza et al. (19) muestra que de los 14 pacientes incluidos con más de 100 pólipos colónicos, catalogados clínicamente como PAF, 13 presentaron mutaciones en el gen APC y uno en el gen MYH. Barreda et al. (20) reportaron una serie de 684 pacientes con pólipos colónicos, excluyendo a los casos de PAF, donde el 77% de pacientes poseían una edad mayor a los 50 años y el 70% presentó pólipos únicos, esto nos muestra la diferencia que existe con los síndromes hereditarios de poliposis colónica que son en su mayoría pacientes menores de 50 años y con presencia de múltiples pólipos.

Identificamos siete casos que presentaron entre 10 a 99 pólipos sin antecedentes familiares de poliposis colónica ni CCR, por lo que fueron catalogados como PAFA/MAP y que sólo podrían diferenciarse tras detectar la mutación en los genes APC ó MYH, tal como se realizó en el estudio de Torreza et al. (19) donde de los siete pacientes catalogados clínicamente como PAFA/MAP, cinco presentaron mutaciones en el gen APC y dos en el gen MYH; lo que nos reafirma la importancia de realizar el estudio de secuenciación en estos casos porque podríamos conocer la probabilidad de heredar la mutación a sus descendientes porque se transmiten con distintos patrones de herencia.

En relación a los casos de CCR no polipósico, identificamos 20 casos (23,3%) que cumplieron con los criterios de Amsterdam II para el síndrome CCRHNP con un patrón de herencia autosómico dominante en el heredograma y 15 de ellos (75%) fueron menores de 50 años, siendo indicación realizar el estudio de secuenciación de los genes MMR para establecer

el diagnóstico de genético molecular. De no encontrar mutación en estos genes, estos casos deberán ser catalogados como CCR familiar tipo X y se les deberá ofrecer un seguimiento al paciente y familiares de forma individualizada y distinta al síndrome CCRHNP por presentar menor riesgo a desarrollar nuevamente CCR y poseer una probabilidad casi nula a desarrollar alguna neoplasia extracolónica^(4,12).

Respecto a los 31 casos catalogados como probables de síndrome CCRHNP, por cumplir con al menos uno de los criterios revisados de Bethesda, hallamos que 25 casos (80,6%) fueron menores de 50 años de edad, 20 casos (64,5%) no presentaron antecedentes familiares de cáncer y 25 casos (80,6%) presentaron un CCR único, con lo que mostramos que los casos probables de síndrome CCRHNP son en su mayoría casos aislados en la familia y con un CCR único, a diferencia de los casos catalogados como síndromes CCRHNP. De acuerdo al modelo matemático MMRpredict que se aplicó, determinamos las diferencias que existen entre los casos con CCR catalogados como síndrome CCRHNP y probables de síndromes CCRHNP de portar mutación en los genes MMR, hallándose que 15 de los 17 casos (88,2%) y 18 de los 31 casos (58%), respectivamente, tenían una probabilidad mayor al 10% de portar mutación, siendo todos ellos candidatos al estudio de secuenciación genética. Tal como lo menciona Balmaña⁽¹¹⁾, el cumplir con los criterios revisados de Bethesda nos permite identificar a los candidatos al estudio de secuenciación, sin embargo con la aplicación de los modelos matemáticos predictivos podemos determinar la probabilidad de portar alguna mutación con una sensibilidad y especificidad superior a los criterios clínicos. Pouchet et al.⁽²¹⁾ publicó un trabajo donde se incluyeron 81 pacientes con historia personal y/o familiar de CCR a quienes se les aplicó el modelo MMRpredict y se halló que del total de pacientes con una probabilidad entre 75-100% de portar mutación, el 85% presentaron la mutación, y del total de pacientes con una probabilidad menor al 10%, el 47% presentó mutación en alguno de los genes MMR, lo que nos muestra que si bien es cierto que las estrategias para disminuir los costos en la selección de pacientes para el estudio molecular, como es el caso de los modelos predictivos, nos permiten sospechar quienes tienen mayor probabilidad de portar mutación, éstas aún poseen discordancia con el estudio molecular definitivo y deberán ser tomados sólo como apoyo al diagnóstico.

La principal limitación de nuestro trabajo es no haber realizado el secuenciación genética en los pacientes con diagnóstico clínico genético de síndromes hereditarios de predisposición al CCR para determinar la presencia de mutación genética germinal, lo que nos permitiría conocer si el paciente es portador de la mutación y de ser así, poder identificar que familiares también la

han heredado y de este modo poder anticiparnos a la presentación del cáncer.

Como los costos del secuenciación genética aún son elevados y deben ser enviados al extranjero por no realizarse en los hospitales de nuestro país, es necesario recurrir a estrategias clínicas que nos permitan identificar a los pacientes con CCR de origen genético, mediante criterios clínicos genéticos como la presencia de cáncer en una persona menor a los 50 años de edad, con antecedentes familiares de cáncer y/o la presentación de más de un cáncer en un mismo paciente tal como lo muestra este trabajo, para poder brindarles la asesoría genética y solicitar el estudio genético correspondiente. Mientras no contemos con el estudio de secuenciación genética que identifique el gen alterado y quienes lo portan, el diagnóstico clínico genético de los pacientes con síndromes hereditarios de predisposición al CCR nos permite establecer medidas preventivas y estrategias de seguimiento en el paciente y a todos sus familiares en riesgo, a fin de evitar la recurrencia u ocurrencia del CCR y/o una neoplasia extracolónica que ocasione su morbilidad.

En conclusión, este trabajo muestra la frecuencia de los síndromes hereditarios de predisposición al CCR identificados en el consultorio de Oncogenética y su distribución de acuerdo al sexo, edad, presencia del cáncer y antecedentes familiares de cáncer, donde la evaluación de la historia personal y familiar del paciente con CCR y/o con poliposis colónica es fundamental para el diagnóstico clínico del CCR de origen genético, lo que permite ofrecer medidas de prevención y estrategias de seguimiento al paciente y sus familiares. Esperamos que este trabajo sirva como base para realizar posteriormente el estudio molecular en estos pacientes y además difundir la importancia de identificar clínicamente a los casos de sospecha de CCR hereditario y poder referirlos a un consultorio de Oncogenética en el país.

Financiamiento:

Autofinanciado.

Conflictos de intereses:

Los autores niegan tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research Cancer, World Health Organization. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. Geneva: WHO; 2012 [citado el 6 de marzo de 2013]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Perú. Perfil epidemiológico [Internet]. Lima: INEN; [citado el 6 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>

3. Yates LR, Campbell PJ. [Evolution of the cancer genome](#). Nat Rev Genet. 2012 Nov;13(11):795-806. doi: 10.1038/nrg3317
4. Bandres F, Urioste M. [Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes](#). Madrid: Fundación Tejerina; 2011.
5. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. [Hereditary and familial colon cancer](#). Gastroenterology. 2010 Jun;138(6):2044-58. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.054.
6. Centelles JJ. [General aspects of colorectal cancer](#). ISRN Oncol. 2012;2012:139268. doi: 10.5402/2012/139268.
7. Lynch HT, Lynch JF, Shaw TG, Shaw. [Hereditary gastrointestinal cancer syndromes](#). Gastrointest Cancer Res. 2011 Jul;4(4 Suppl 1):S9-S17.
8. Lynch HT, de la Chapelle A. [Hereditary colorectal cancer](#). N Engl J Med. 2003 Mar 6;348(10):919-32.
9. Peltomaki P, Vasen HF. [Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer](#). Gastroenterology. 1997 Oct;113(4):1146-58.
10. Singh H1, Schiesser R, Anand G, Richardson PA, El-Serag HB. [Underdiagnosis of Lynch syndrome involves more than family history criteria](#). Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Jun;8(6):523-9. doi: 10.1016/j.cgh.2010.03.010.
11. Balmaña J, Castells A, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. [Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines](#). Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v78-81. doi: 10.1093/annonc/mdq169.
12. Ferreira S1, Lage P, Sousa R, Claro I, Francisco I, Filipe B, et al. [\[Familial colorectal cancer type X: clinical, pathological and molecular characterization\]](#). Acta Med Port. 2009 May-Jun;22(3):207-14. Epub 2009 Jul 15. [Article in Portuguese]
13. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. [A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines](#). J Natl Cancer Inst. 1997 Dec 3;89(23):1758-62.
14. Mvundura M, Grose SD, Hampel H, Palomaki GE. [The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer](#). Genet Med. 2010 Feb;12(2):93-104. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181cd666c.
15. Monteiro Santos EM, Valentin MD, Carneiro F, de Oliveira LP, de Oliveira Ferreira F, Junior SA, et al. [Predictive models for mutations in mismatch repair genes: implication for genetic counseling in developing countries](#). BMC Cancer. 2012 Feb 9;12:64. doi: 10.1186/1471-2407-12-64.
16. OMIM [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado el 6 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
17. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014 [citado el 6 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
18. Mukherjee A, McGarrity TJ, Ruggiero F, Koltun W, McKenna K, Poritz L, et al. [The revised Bethesda guidelines: extent of utilization in a university hospital medical center with a cancer genetics program](#). Hered Cancer Clin Pract. 2010 Nov 22;8:9. doi: 10.1186/1897-4287-8-9.
19. Torrezan GT, da Silva FC, Santos EM, Krepischi AC, Achatz MI, Aguiar S Jr, et al. [Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype-phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients](#). Orphanet J Rare Dis. 2013 Apr 5;8:54. doi: 10.1186/1750-1172-8-54.
20. Barreda F, Combe J, Valdez L, Sánchez J. [Aspectos clínicos de los pólipos colónicos](#). Rev Gastroenterol. Peru. 2007;27(2):131-47.
21. Pouchet CJ, Wong N, Chong G, Sheehan MJ, Schneider G, Rosen-Sheidley B, et al. [A comparison of models used to predict MLH1, MSH2 and MSH6 mutation carriers](#). Ann Oncol. 2009 Apr;20(4):681-8.

Correspondencia:

María del Carmen Castro Mujica
 Unidad de Genética y Biología Molecular,
 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
 Av. Angamos Este 2520. Lima 34, Perú.
 E-mail: mcastro@inen.sld.pe