

Identification and Survival of Carriers of Mutations in DNA Mismatch-Repair Genes in Colon Cancer

New England Journal of Medicine

Rebeca A. Barnetson, Albert Tènesa, Susan M. Farrington, Ian D. Nicholl, Roseanne Cetnarskyj, Mary E. Porteous, Harry Campbell, Malcolm G. Dunlop. *N Engl J Med* 2006;354:2751-2763.

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuente en nuestro medio considerando la globalidad de hombres y mujeres. La mayoría de los CCR están causados por mutaciones somáticas. Sin embargo, entre un 3-4% de los casos ocurren en el contexto de síndromes familiares de cáncer, y se originan por mutaciones que afectan a la línea germinal. El síndrome más común es el cáncer de colon hereditario no-polipósico (CCHNP), también llamado síndrome de Lynch, que se debe a mutaciones de alta penetrancia en los genes repa-

“El diagnóstico del síndrome de Lynch tiene implicaciones en el seguimiento y en el tratamiento tanto del paciente como de sus familiares cercanos”

radores del ADN (*DNA mismatch-repair genes-MMR genes*). La identificación de pacientes con mutaciones asociadas al síndrome de Lynch y a otros síndromes hereditarios de cáncer de colon es importante para el manejo adecuado de estos pacientes y para el desarrollo de estrategias de prevención.

El diagnóstico del síndrome de Lynch tiene implicaciones en el seguimiento y en el tratamiento tanto del paciente como de sus familiares cercanos. El patrón de herencia es autonómico dominante, con una penetrancia próxima al 70-80% a lo largo de la vida. Se caracteriza por la aparición de CCR de inicio temprano, con una media de edad en el momento del diagnóstico cercana a los 45 años.

Los tumores suelen estar localizados en el colon proximal (75%), y parece que la secuencia adenoma-carcinoma es más rápida que en los tumores esporádicos. El riesgo de CCR metacrónico es de un 50% a los 15 años del diagnóstico inicial. Por otra parte, este síndrome no sólo predispone a padecer CCR, sino también otros tumores relacionados como cáncer de endometrio (60%), gástrico, de intestino delgado, de vías urinarias o cerebrales.

Una característica destacada de los tumores asociados a CCHNP es que existen marcadores fenotípicos que pueden orientar a su diagnóstico. En más del 95% de estos CCR, a nivel molecular, existe inestabilidad de microsatélites (MSI), lo que sugiere una deficiencia de MMR. Por otra parte, en el estudio inmunohistoquímico también se manifiesta la ausencia de alguna de las proteínas derivadas de estos genes. Los criterios modificados de Bethesda identifican a aquellos pacientes candidatos a la realización de análisis de MSI e inmunohistoquímica. Los criterios clínicos (de Ámsterdam II y de Bethesda modificados) ayudan a seleccionar aquellos individuos candidatos a un estudio genético de los genes MMR para descartar un síndrome de Lynch.

En el artículo seleccionado, *Barnetson et al*, desarrollan un modelo predictivo para estimar la probabilidad de que un paciente con CCR sea portador de una mutación en alguno de los genes MMR. Se realizó un estudio con 870 pacientes escoceses menores de 55 años de edad y recién diagnosticados de cáncer CCR. No hubo preselección por la historia familiar. A todos se les realizó el estudio de mutaciones en línea germinal de los genes MMR (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*). El modelo siguió dos fases, y según un análisis de regresión logística, en la primera se

“Una característica destacada de los tumores asociados a CCHNP es que existen marcadores fenotípicos que pueden orientar a su diagnóstico”

incorporaron variables clínicas y; en la segunda, el análisis inmunohistoquímico en el tumor y el estudio de la inestabilidad de microsatélites. Posteriormente, se validó el modelo en una población independiente de pacientes. El cálculo de probabilidades se resumió en una ecuación matemática, que estima cuantitativamente la probabilidad de ser portador de una mutación en línea germinal en MMR; su sensibilidad y especificidad varía en función del punto de corte elegido. (www1.hgu.mrc.ac.uk/Sofdata/MMRpredict.php). Por otra parte, entre los objetivos de este estudio esta-

ba conocer si el genotipo (situación de portador de mutación o de no portador) influía en la supervivencia de los pacientes con CCR. Tras un seguimiento máximo de seis años y tres meses, no hubo diferencias significativas en la supervivencia entre los dos grupos (las tasas de supervivencia a los 5 años de portadores y no portadores fueron 74% y 63%, respectivamente, $p=0,18$).

1. Benito M, Díaz-Rubio E. Molecular Biology in Colorectal Cancer. Clin Transl Oncol 2006;8(6):391-398.
2. Boland CR. Decoding Hereditary Colorectal Cancer. N Engl J Med 2006;354:2815-2817.
3. Documento de Consenso en Cáncer de Colon Hereditario no Polipósico (CCHNP). En: Documentos de Consenso en Cáncer Hereditario. Sociedad Española de Oncología (SEOM), 2004. Páginas:31-47.
4. Grupo de Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana. Programa de Consejo Genético en el Cáncer. Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana. Generalitat Valenciana, 2005. Páginas 19-24.

en la SEOM trabajamos por la oncología



- ayudas a la investigación
- publicaciones
- convocatoria de premios, congresos y cursos
- servicios web

SEOM

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA MÉDICA

Conde de Aranda nº 20, 5º Dcha.

28001 Madrid.

Tel.: 91 577 52 81 • Fax: 91 436 12 59

e-Mail: seom@seom.org

<http://www.seom.org>