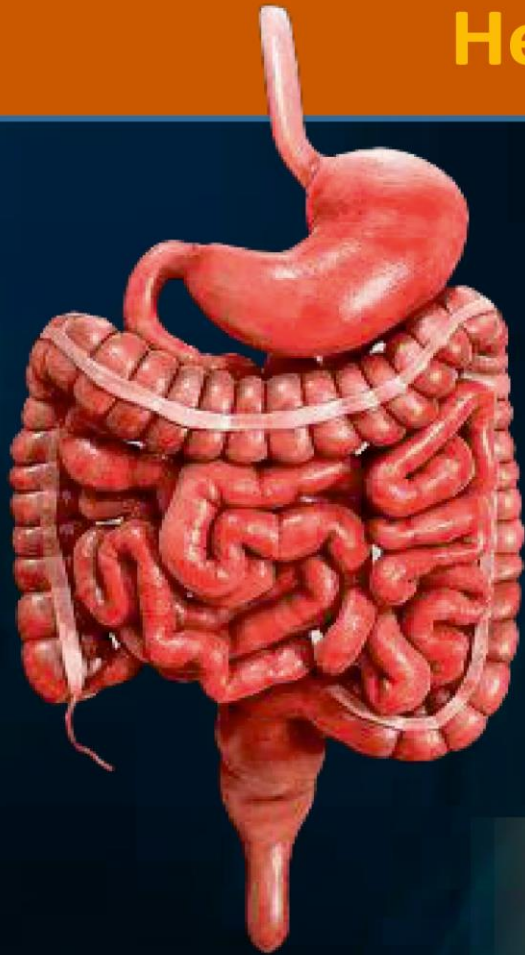




Uniendo la Endoscopia de las Américas

Cáncer Gastrointestinal Hereditario



Edición en Español

GRÁFICA E EDITORA
PHIEL
Brasil

EDITORES:

SIED

Asadur J.Tchekmedyan

Luis Caro

COMITÉ DE CÁNCER HEREDITARIO SIED

Roseane Bicalho Assis

Adriana Vaz Safatle Ribeiro

Claudio Rolim Teixeira

Cáncer Gastrointestinal Hereditario

(1ª Edición - Español)



Carcinogénesis colorrectal

Marcadores moleculares y medicina de precisión en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal

Prueba genética: Secuenciación de próxima generación (NGS) en cáncer gastrointestinal hereditario

Cáncer gastrointestinal en Síndrome de Li-Fraumeni

Síndrome de Lynch

Síndrome de Lynch asociado con cáncer ginecológico

Tratamiento oncológico del cáncer colorrectal MSI-H esporádico y en síndrome de Lynch

Síndromes de poliposis adenomatosa

Síndromes de Poliposis hamartomatosa

Lesiones serradas colorrectais y síndrome de poliposis serrada

Enteroscopia en síndromes de poliposis colorrectal

Carcinogénesis gástrica y cáncer gástrico familiar y hereditario

ISBN: 978-65-00-14831-2



Concebido por el Comité de Cáncer Hereditario de SIED (Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva), en una revisión detallada de los datos de la literatura científica actual, este libro está dirigido al público de médicos e investigadores especialistas multidisciplinares, involucrados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer familiar y gastrointestinal hereditario.

Su contenido es tanto una fuente de investigación científica como una guía para la práctica clínica.

Cáncer gastrointestinal hereditario



Uniendo la Endoscopia
de las América

1ª EDICIÓN

Editores

SIED

Asadur J. Tchekmedyan. Presidente de SIED.

Luís Caro.

COMITÉ DE CÁNCER HEREDITÁRIO - SIED

Roseane V. Bicalho F. Assis.

Adriana Vaz Safatle Ribeiro.

Claudio Rolim Teixeira.



Primera edición diciembre de 2020.

Todos los derechos reservados a SIED - Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva.

Impresión gráfica: PHiel Gráfica e Editora. Av. José de Faria da Rocha, 2227, Eldorado. Contagem. MG. Brazil.



Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva
 Interamerican Society of Digestive Endoscopy
 Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva

Uniendo la Endoscopia de las Américas

Diciembre 2020 - SIED - Sociedad Interamericana de Digestiva Endoscopia.

SIED es una organización autónoma, sin fines de lucro, integrada por sociedades nacionales y regionales de las Américas, con el propósito de promover el avance de la endoscopia digestiva en el continente.

Este trabajo, elaborado por el **Comité de Cáncer Hereditario de la SIED**, está dirigido al público de médicos especialistas multidisciplinares, con el objetivo de ayudar al diagnóstico, seguimiento y tratamiento del cáncer gastrointestinal familiar y hereditario, de gran alcance con fines de orientación e investigación para médicos, biomedicina y biólogos moleculares. Su contenido es responsabilidad exclusiva de SIED, elaborado por editores y autores invitados, basado en una revisión de datos en la literatura. Su interpretación debe basarse en el conocimiento y la experiencia del médico lector.

Todos los derechos están reservados a SIED, amparado por la Ley número 9.610 del 19/02/1998. Ninguna parte de este libro puede ser reproducida o transmitida, sin autorización previa y por escrito del SIED, independientemente del medio empleado: electrónico, mecánico, fotográfico, de grabación u otros.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
 (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Cáncer gastrointestinal hereditario / Asadur J. Tchmedyian ... [et al.]. -- 1. ed. -- Vitória, ES : Sociedade Interamericana de Endoscopia Digestiva : Roseane Bicalho Assis, 2020.

"Edición en español"

Outros autores : Luis Caro, Roseane Bicalho Assis, Adriana Vaz Safatle Ribeiro, Claudio Rolim Teixeira. Uniendo la endoscopia de las Américas. ISBN 978-65-00-14831-2

1. Câncer 2. Câncer - Aspectos genéticos 3. Sistema digestivo - Doenças - Aspectos psicossomáticos 4. Sistema gastrointestinal - Doenças I. Caro, Luis. II. Assis, Roseane Bicalho. II. Ribeiro, Adriana Vaz Safatle. III. Teixeira, Claudio Rolim.

21-53294

CDD-616.3

NLM-WI-100

Índices para catálogo sistemático:

1. Sistema gastrointestinal : Doenças : Medicina
 616.3

TCHEKMEDYIAN, A.J.; CARO, L.; ASSIS, R.V.B.F.; RIBEIRO, A.V.S.; TEIXEIRA, C.R.
 Cáncer Gastrointestinal Hereditario – 1ª edición español - diciembre de 2020

EDITORES

SIED - Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva

ASADUR JORGE TCHEKMEDYIAN

FASGE, FSIED Jefe Servicio de Endoscopia Digestiva, Asociación Española.
Presidente de la Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva - SIED.
Aurora Forum Goodwill Ambassador

LUÍS CARO

FASGE. Director general. GEDYT S.A. - Gastroenterología Diagnóstico y Tratamiento. Argentina.
Presidente de Latinoamérica SCR CCR (WEO-World Endoscopy Organization). Secretario
Permanente de SIED (Sociedad Interamericana de Digestiva Endoscopia). Director de la Carrera,
especialista en Endoscopia Digestiva UBA (Universidad Bs As).

COMITÉ DE CÁNCER HEREDITARIO – SIED

ROSEANE V. BICALHO F. ASSIS

Director clínico de IAGE - Instituto Avanzado de Gastroenterología y Endoscopia. Vitória, ES.
Brasil. Coordinador del Comité de Cáncer Hereditario SIED. Ex presidente de la Sociedad de
Gastroenterología de Espírito Santo - SOGES, afiliada a la FBG - Federación Brasileña de
Gastroenterología - 2017-2018. Ex Director Científico del capítulo Espírito Santo de la Sociedad
Brasileña de Endoscopia Digestiva - 2011-2016.

ADRIANA VAZ SAFATLE RIBEIRO

Profesor de Cirugía y Coloproctología del Aparato Digestivo, Departamento de Gastroenterología,
Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo - USP - São Paulo - SP - Brasil. Coordinador del
Servicio de Colonoscopia de la Disciplina de Coloproctología, Hospital das Clínicas, FMUSP - São
Paulo - SP - Brasil. Médico Adjunto del Servicio de Endoscopia del Instituto del Cáncer (ICESP -
FMUSP) y del Servicio de Endoscopia del Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - Brasil.

CLAUDIO ROLIM TEIXEIRA

Doctorado en Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Hiroshima
(1994).Especialización en Tratamiento Endoscópico del Cáncer Gástrico Inicial. Hospital
Universitario de Hiroshima – Japan. Médico endoscopista del Hospital Moinho dos Ventos - Porto
Alegre - RS - Brasil.

ADRIANA VAZ SAFATLE RIBEIRO

Profesor de Cirugía y Coloproctología del Aparato Digestivo, Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo - USP - São Paulo - SP - Brasil.

Coordinador del Servicio de Colonoscopia de la Disciplina de Coloproctología, Hospital das Clínicas, FMUSP - São Paulo - SP - Brasil.

Médico Adjunto del Servicio de Endoscopia del Instituto del Cáncer (ICESP - FMUSP) y del Servicio de Endoscopia del Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - Brasil.

ALESSANDRA STARLING

Licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad Federal de Minas Gerais (1996).

Maestría en Genética por la Universidad Federal de Minas Gerais (1999).

Doctorado en Ciencias Biológicas (Biología Genética) por la Universidad de São Paulo (2004). Grupo Oncoclínicas - Belo Horizonte - MG. Brasil.

ASADUR JORGE TCHEKMEDIYAN

FASGE, FSIED Jefe Servicio de Endoscopia Digestiva, Asociación Española.

Presidente de la Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva - SIED. Aurora Forum Goodwill Ambassador

BERNARDO GARICOCHEA

Magíster en Farmacia (Análisis Clínicos) de la Universidad de São Paulo (1989).

Doctor en Farmacia (Análisis Clínico) por la Universidad de São Paulo (1992).

Postdoctorado en biología de la leucemia en la Royal Postgraduate Medical School London (1992-94) y en Genética Humana en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (1997-98).

Oncólogo y hematólogo, coordinador del grupo de genética clínica CPO / grupo de Oncoclínicas - São Paulo - SP - Brasil.

BRUNO DE SOUZA RIBEIRO

Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva.

Profesor Asistente Departamento de Medicina División de Gastroenterología - Universidad Florida Health - Jacksonville - EE.UU.

CAROLINA BORTOLOZZO GRACIOLLI FACANALI

Médico voluntario en la consulta externa de enfermedades inflamatorias intestinales del Hospital das Clínicas, Facultad de Medicina de la USP. Estudiante de posgrado en el Departamento de Gastroenterología de FMUSP

CLAUDIO ROLIM TEIXEIRA

Doctorado en Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Hiroshima (1994).

Especialización en Tratamiento Endoscópico del Cáncer Gástrico Inicial en Hospital Universitario de Hiroshima - Japan. Endoscopista en el Hospital Moinho dos Ventos - Porto Alegre - RS - Brasil.

FRANCISCO LÓPEZ KOSTNER.

Miembro de la Sociedad Chilena de Coloproctología. Miembro titular de la Sociedad de Cirujanos de Chile. Fellow del American College of Surgeons. Centro del cáncer, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile

GISELLE ROMERO CAIMI

Patólogo Molecular en BIOGENAR, Medicina de Precisión. Argentina.

IURI DRUMOND LOURO

PhD & Posdoc University of Alabama at Birmingham, USA. Médico oncogenético - Director del Departamento de Ciencias Biológicas de la UFES - Universidad Federal de Espírito Santo - Vitória - ES. Brasil.

KARIN ALVAREZ VALENZUELA.

PhD. Doctor en Ciencias Biológicas. Centro del cáncer, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile

LUIS CARO

FASGE. Director General. GEDyT S.A.(Gastroenterología Diagnóstico y Tratamiento) Latinamerican Chairman SCR CCR (WEO-World Endoscopy Organization). Secretario Permanente de SIED (Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva) Director de la Carrera de especialista de Endoscopia Digestiva UBA (Universidad Bs As)

LOURENO CÉZANA

Oncólogo en CECON - Vitória - ES. Grupo Oncoclínicas. Brasil.

LUCIANO ANDREY FERREIRA BICALHO

Especialista en Gastroenterología y Endoscopia. Director clínico de Clínica Serviendos - Governador Valadares, MG. Brasil. Miembro de la Comisión de Protección Radiológica SIED Presidente de la sección Este de SOBED - Minas Gerais - Brasil.

MÁRCIO ROBERTO FACANALI JUNIOR

Miembro titular de la Federación Brasileña de Gastroenterología y Especialista en Endoscopia Digestiva por la Sociedad Brasileña de Endoscopia Digestiva. Estudiante de posgrado en el Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo - Brasil.

MARJORIE DE LA FUENTE

Gastroenterólogo – Chile Laboratorio Oncología y Genética Molecular, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

MARIA EMÍLIA CARO

Director General de BIOGENAR, Medicina de Precisión - Argentina

MARIA IZABEL ACHATZ

Médico Oncogenético. Coordinador del Departamento de Oncogenética del Hospital Sírio Libanês Hospital - SP – Brasil

RITA DE CASSIA LIMA

Enfermera de Oncología por la Sociedad Brasileña de Enfermería Oncológica - SBEO (2015). Especialización en Predisposición Hereditaria al Cáncer por el Instituto Israelí de Educación e Investigación Albert Einstein (2019). Enfermera oncóloga del Centro de Oncología Paulista - São Paulo - Brasil. Grupo Oncoclínicas

RAFAEL MOSQUERA

MD, MSc, FACC. Creador del Registro del cáncer Hereditario de Puerto Rico.

ROBIN MENDELSON

Gastroenterólogo. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – New York – USA.

RODRIGO SANTA CRUZ GUINDALINI

Médico oncogenético. Doctorado en Postgrado en Oncología por FMUSP. Residencia médica en: Ética Médica - Centro MacLean de Ética Médica Clínica y Especialización en Asesoramiento Genético / Oncogenética en University of Chicago, UChicago – EUA. Clínica OncoStar Rede D'or.

ROQUE SÁENZ FUENZALIDA

Servicio de Gastroenterología, Unidad de Endoscopia Digestiva Clínica Alemãna - Santiago - Chile. Catedrático de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo. Consultor en Clínica Alemãna de Santiago, UDD, Centro de Formación. Instituto Nacional del Cáncer. Ex presidente de la Sociedad Chilena de Gastroenterología.

ROSEANE V. BICALHO F. ASSIS

Director clínico de IAGE - Instituto Avanzado de Gastroenterología y Endoscopia, Vitória - ES - Brasil. Coordinador del Comité de Cáncer Hereditario de SIED - Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva. Ex presidente de la Sociedad de Gastroenterología de Espírito Santo - SOGES, afiliada a la Federación Brasileña de Gastroenterología 2017-2018 – Brasil.

SANAM D RAZEGHI

Assistant Professor. Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center Fellowship - Division of Gastroenterology and Hepatology. Gastroenterólogo, University of Cincinnati Medical Center – Ohio -2016. Residency Internal Medicine University Of Maryland Medical System – Baltimore – 2013 MD, University of Maryland School of Medicine – 2010. United States of America.

SANDRA CANSECO

Gastroenterólogo y Endoscopista en GEDYT - Gastroenterología diagnóstica y terapéutica - Argentina

THOMAS J. MCGARRITY

Gastroenterólogo. Section of Gastroenterology and Hepatology, Penn State Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania, United States of America.

ULYSSES RIBEIRO JUNIOR

MD, PhD, FACC. Professor Asociado de Cirugía do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordinador Cirúrgico do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) - Brasil. Vice-Diretor Clínico do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) - Brasil. Ex-Research Fellow da Universidade de Pittsburgh, PA, E.U.A.

VANESA MIKOLAITIS

Coordinador de Anatomía Patológica en BIOGENAR, medicina de precisión. Argentina.

Comité de Cáncer Hereditario de SIED Libro Cáncer Gastrointestinal Hereditario

Roque Sáenz

El cáncer digestivo es un problema mayor en nuestro trabajo diario, con números en aumento en forma sorprendente en algunas áreas, con grandes esfuerzos relacionados a la investigación, tamizaje y prevención. Los planes de prevención muestran también a su vez, resultados esperanzadores.

Hay directrices internacionales recientes, de acuerdo con la evolución creciente de casos, que consideran iniciar la pesquisa del cáncer colorectal (CCR) a los 45 años, lo que también ha demostrado ser costo/efectivo.

La genética en el CCR ha evolucionado hacia datos más objetivos. Ha surgido una enorme y nueva información, útil en la identificación de casos hereditarios, en varios de estos síndromes (cáncer gástrico hereditario, poliposis adenomatosas del colon, Síndrome de Lynch, Síndrome de Peutz-Jeghers, etc.). Cada vez hay disponibles más paneles genéticos para diagnóstico y manejo de cáncer gastrointestinal, a un costo cada vez menor, haciéndolos más accesibles, lo que permite una mejor clasificación de los casos de cáncer gastrointestinal hereditario. Estos datos implican diferentes enfoques terapéuticos y abordajes patológicos, como también recomendaciones diferentes para los pacientes y para sus familiares en riesgo.

El año pasado, el *International Academic World*, perdió lamentablemente a uno de los líderes mundiales en este área, el *Prof. Henry Lynch*, considerado como el médico que rompió paradigmas y quien esclareció las bases genéticas de la agregación familiar de los casos de cáncer. Su investigación y la de grupos basados en sus conceptos, proporcionaron abundante información científica, ampliamente reconocida actualmente. Probablemente, la proporción entre la base genética y no-genética, debería cambiar en el futuro próximo.

Los datos de SIED, asociados al aumento de los casos de CCR, dejaron claro que se debe hacer un esfuerzo en ese sentido, con un nuevo enfoque en la genética y el cáncer Colorectal, de forma de destacar su importancia y aprender un poco más de su fundamento y utilidad.

El *Comité de Cáncer Hereditario de la SIED*, *há iniciado con* este libro una serie de publicaciones actualizadas, para una mejor comprensión de los nuevos avances y sus aplicaciones clínicas. También hemos pensado avanzar en la modernidad y en la producción de aplicaciones prácticas, (App) sintetizando datos y conceptos que aún están por venir.

Agradecemos a las autoridades de SIED y al panel de Autores, por este primer lanzamiento.

Dr. Roque Sáenz MD, FASGE.

Outubre de 2020.

Asadur J. Tchekmedyian

Mensaje del presidente de la SIED

En un mundo que ha cambiado vertiginosamente durante este año 2020, todos y cada uno de nosotros tuvimos que adaptarnos a un nuevo modelo, no solo de atención a nuestros pacientes sino de formación y relacionamiento.

En dicho contexto de adaptación, surge este libro centrado en uno de los temas más fascinantes de nuestra especialidad que es el “cáncer gastrointestinal hereditario”.

De esta manera, la Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva (SIED) que nuclea a las sociedades de endoscopia de las tres Américas, cumple con su objetivo de promover el desarrollo, divulgación y educación en la formación de la endoscopia digestiva en las tres Américas.

Este libro que ve la luz en momentos de pandemia e incertidumbre global es una muestra que cuando el esfuerzo, dedicación y compromiso se ponen a trabajar no hay obstáculo que pueda detenerlo.

Esta obra que tenemos en nuestras manos, “Cáncer Gastrointestinal Hereditario”, es el fruto del incansable trabajo de un equipo de referentes en la materia, de todos los rincones de nuestro querido continente quienes cedieron su tiempo y conocimientos para cristalizar tan importante emprendimiento.

Al tiempo que felicito a la Dra. Roseane Bicalho Assis y a todos quienes hicieron realidad esta edición impresa, quiero animar a todos los endoscopistas de las Américas, desde Alaska a tierra del fuego a seguir adelante con la misma fe y pasión que hasta la fecha. Con ello, seguro que seguirán los logros y seguiremos adelante con el eslogan de la SIED, “Uniando la Endoscopia de las Américas”.

Para SIED es un orgullo tan destacada labor, vaya nuestro saludo a todos y cada uno de ustedes.

Dr. Asadur Jorge Tchekmedyian, FASGE, FSIED

Tributo al Prof. Henry T Lynch



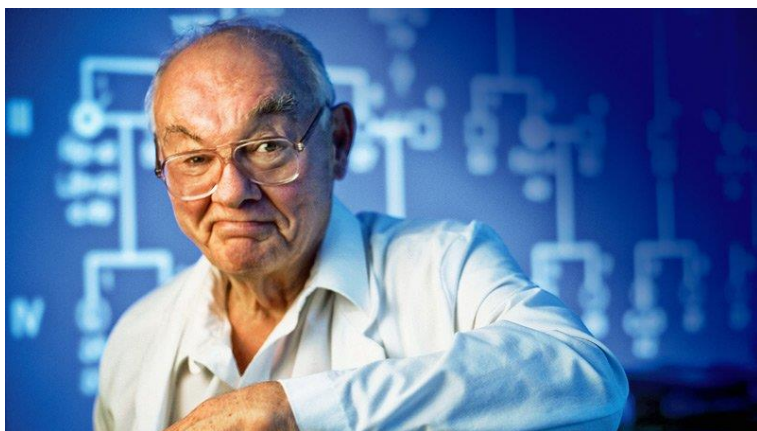
Uniendo la Endoscopia
de las Américas

Por el Dr Roque Sáenz

Prof. Henry T. Lynch

(1928-2019)

El Cáncer Colorectal (CCR), agregación familiar y su sustrato genético.

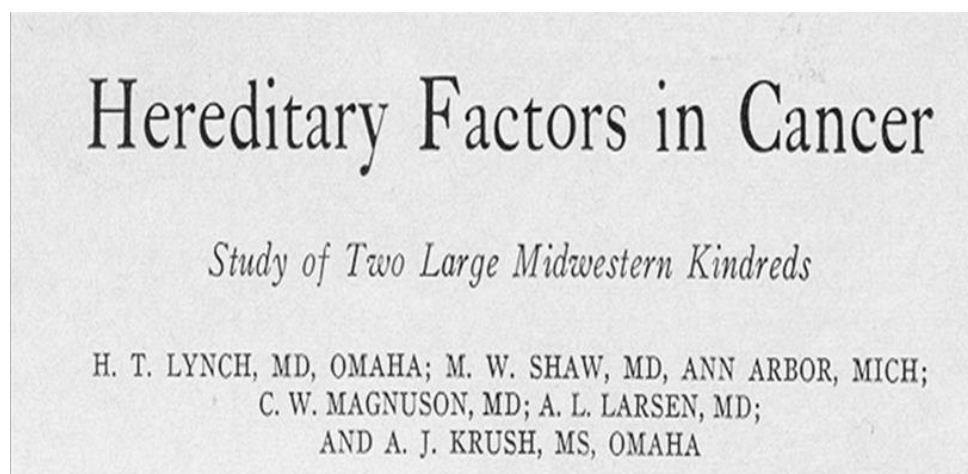


Un visionario con los pies en la tierra, en su tierra.

Merece nuestra gratitud permanente en estas palabras de tributo. El movió el reloj hacia una nueva plataforma, al enfocar las neoplasias Colorectales, haciendo aparecer como una evidencia, las bases genéticas de la agregación familiar de casos, comenzando por la descripción clínico epidemiológica de casos de CCR a temprana edad, a veces sincrónicos o metacrónicos, preferentemente de colon derecho, de evolución más acelerada hacia estadios más avanzados, de histología menos diferenciada, con patrón de herencia autosómica dominante, que se ha asociado también a otras lesiones neoplásicas coexistentes tales como ginecológicas, gástricas, páncreas o de uroepitelio entre otros.

Su inquietud científica lo lleva a investigar a una familia que presentaba un aumento notorio de casos de malignidad en sus miembros en varias generaciones.

Visitó y siguió personalmente a una extensa familia, por generaciones que se denominó *Familia G*. Fue descrita inicialmente en una publicación de 1966, (Figura 2) con más de 650 familiares, de los cuales 95 desarrollaron cáncer (14,6%), 13 de ellos con neoplasias múltiples (Colorectal, endometrio, estómago...). Por H Lynch, MW Shaw, CW Magnuson, AL Larsen y AJ Krush con quienes trabajó codo a codo. Siguió a cientos de familiares y ahora son miles, los que además tienen su impronta genética.



1506

CANCER June 1971

Vol. 27

CANCER FAMILY "G" REVISITED: 1895-1970**HENRY T. LYNCH, MD,* AND ANNE J. KRUSH, MS†**

Figura 2. Artigos que originaram a mudança de pensamento.

Poco a poco se fueron sentando las bases de la genética involucrada en esta expresión clínica. Se denominó a la enfermedad Cancer Colorectal Hereditario no poliposico, (para diferenciarlo del cancer asociado a pólipos y a la poliposis familiar clásica (Gen APC).- Posteriormente se da en su reconocimiento el nombre de Síndrome de Lynch. Dos subtipos, aquel que solo muestra CCR (Lynch tipo I) y aquel que muestra además cánceres en otras localizaciones, a temprana edad y en varias generaciones.(Lynch tipo II).

La sospecha aparece en la entrevista clínica y para ello solo se necesita papel y lápiz y realizar un genograma, lo más completo posible.

Esto obliga a enfrentar a estos pacientes de forma diferente, buscarlo en los miembros de la misma progenie y sus descendientes, investigar precozmente la presencia de lesiones relacionadas y tomar decisiones más radicales en su manejo. Resecciones de colon más amplias, debido a riesgo de lesiones sincrónicas y metacrónicas, asociar cirugías ginecológicas extensas una vez terminado el plan trazado de procreación.

Conjuntamente se avanza hacia el estudio de las bases genéticas de los hechos epidemiológicos y clínicos describiendo una ruta de la cual se le reconoce como pionero. Encontramos a la inestabilidad microsatélite y cambios reconocibles en genes de Miss Match Repair.(MMR)

Hoy, cada vez más y mejor investigación sobre las bases genéticas del CCR y también de otros cánceres, ha sido inspirada en sus ideas e investigación. Hoy es prácticamente de rutina en muchas latitudes la investigación genética de los probables, adoptando conductas precoces y diferentes en su manejo en los positivos. Se considera que el 3-5% de los CCR, corresponden a esta variante y no sería raro que esta cifra aumente al estudiar masivamente casos de CCR, especialmente aquellos que son sospechosos en su presentación clínica.

El timón fue girado por Lynch y nos movemos detrás de su estela en la mar.

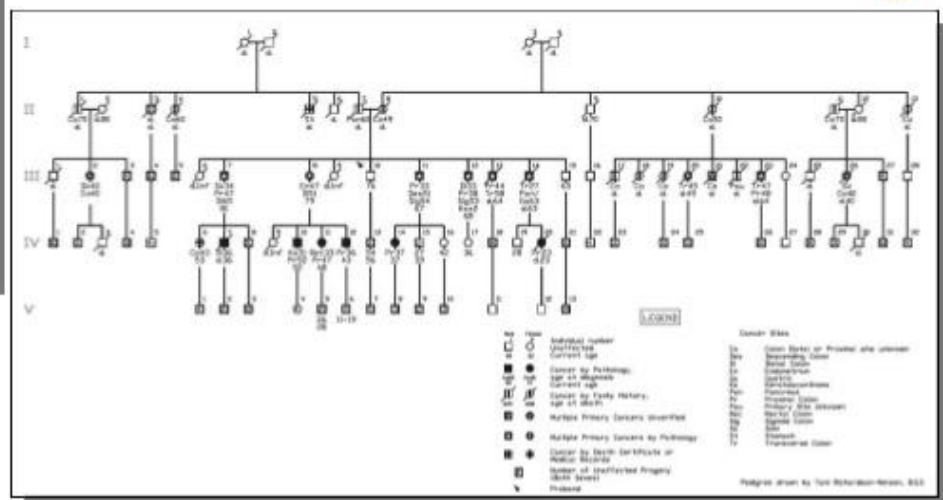
Puso de relieve los aspectos genéticos del origen y desarrollo del CCR, desde allí en adelante, motivando a clínicos, investigadores y genetistas, además de realizar y dirigir con entusiasmo investigación en este área, y la diseminación de laboratorios especializados que emergieron en diferentes latitudes.

Vivió y realizó toda su labor en su región geográfica sin trasladarse, desde Omaha- Nebraska.

Nació en Lawrence, Massachussets, se graduó en 1960 en Galveston , Universidad de Texas, de allí hace una beca de formación en Medicina interna en la Universidad de Nebraska en Omaha, dónde se especializa además en Oncología Clínica. Desde el año 1967 se une a la Facultad de Medicina de la Universidad de Creighton Omaha- Nebraska, encargandose del Departamento de Medicina preventiva. En 1980, Profesor de Medicina en la misma institución y Director del Centro del Cáncer de Creighton. Miembro destacado de Comités editoriales de revistas como Journal of Tumor Marker Oncology, Anticancer Research, International Journal of Cancer Research and Treatment y American Journal of Medical Genetics con cientos de artículos publicados en las mejores revistas de la especialidad y numerosos libros y capítulos de libros sobre el CCR y genética.



Dr Henry T Lynch
(1928 -)



American Society of Human Genetics, 1964

Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW et al. Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds. **Arch Intern Med** 1966: 117: 206–212.

Cancer Family Syndrome

<http://www.kicksforacure.org/CHOC.aspx>

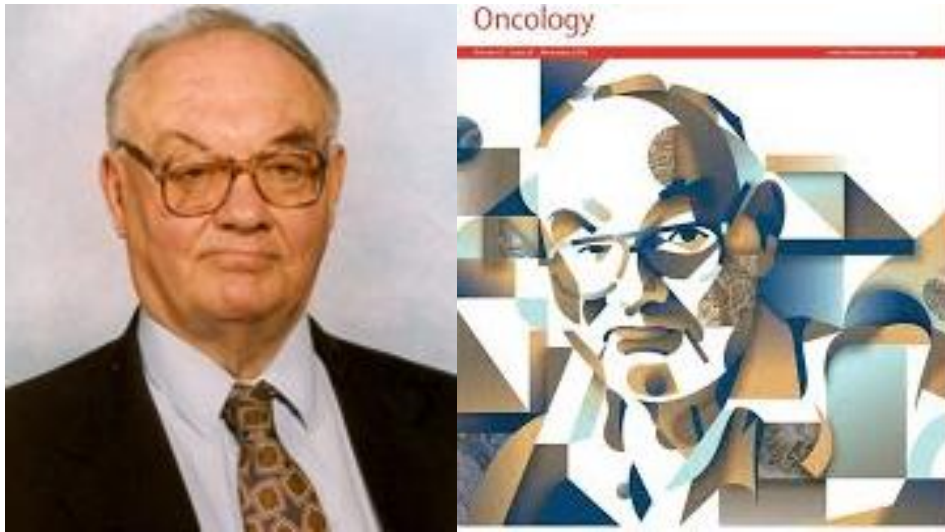
<http://www.mdintegrainama.com/2012/03/29/el-bano-en-un-paciente-encamado/>

Figura 3 Reseña de uno de los principales estudios realizados por el Prof Lynch, señalando el camino. 1966. 2 familias con predisposición al CCR.

En 1997, recibió la medalla de honor de la “American Cancer Society, Clinical Research Award” y además “The Association of Community Cancer Center’s Award”. En 1998 recibió el “Clinical Research Award” por sus aportes en el entendimiento genético del cancer de mama, conceptos visionarios y vigentes en esta enfermedad.

Crea los bancos de DNA familiar, concepto crucial en una nueva era de la medicina. Podemos predecir el riesgo de enfermar y la probable evolución en base a este conocimiento.

Professor Henry T Lynch.



MD., PhD, pioneiro, reconhecido mundialmente no estudo de cânceres hereditários, que descobriu e descreveu a forma mais frequente de CCR hereditária, conhecida como Síndrome de Lynch, faleceu aos 91 anos, em 2 de junho de 2019.

Ele comandou a investigação hereditária do câncer por 50 anos e nós, seus seguidores, que temos tentado seguir seus ensinamentos, nos sentimos tristes por sua perda.

Por el Dr. Roque Sáenz,

Un tributo del Comité de Cáncer Hereditario de la SIED.

SECCIÓN 1: Carcinogénesis colorrectal y biología molecular

CAPÍTULO 1 - Carcinogénesis colorrectal - 2

Karin Alvarez Valenzuela
Roque Sáenz
Marjorie De la Fuente
Francisco López-Kostner
Traducción português: Roseane V Bicalho F Assis

CAPÍTULO 2 - Marcadores moleculares y medicina de precisión en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal (CRC) - 25

Maria Emília Caro
Vanesa Mikolaitis
Giselle Romero Caimi
Traducción português: Roseane V Bicalho F Assis

CAPÍTULO 3 - Secuenciación de próxima generación (NGS) en el cáncer gastrointestinal hereditario - 42

Iuri Drumond Louro
Traducción español: Luís Caro

SECCIÓN 2: Síndromes hereditarios colorrectales no poliposis

CAPÍTULO 4 - Cáncer gastrointestinal en síndrome de Li-Fraumeni - 46

Maria Isabel Achatz
Loureno Cézana
Traducción español: Luciano A. Ferreira Bicalho

CAPÍTULO 5 - Síndrome de Lynch: aspectos clínicos y diagnóstico - 54

Roque Sáenz
Roseane V. Bicalho F. Assis
Robin Mendelsohn
Traducción español: Roque Sáenz
Traducción português: Roseane V Bicalho F Assis

CAPÍTULO 6 - Seguimiento endoscópico y tratamiento quirúrgico del CRC en Síndrome de Lynch - 109

Roseane V. Bicalho F. Assis
Roque Sáenz
Robin Mendelsohn
Luciano A. Ferreira Bicalho
Bruno de Souza Ribeiro
Traducción español: Roque Sáenz
Traducción português: Roseane V Bicalho F Assis

CAPÍTULO 7 - Síndrome de Lynch: seguimiento, quimioprevención y cirugía en la reducción del riesgo del cáncer ginecológico - 124

Bernardo Garicochea
Alessandra Starling
Rita de Cássia Lima
Traducción español: Luís Caro y
Sandra Canseco

CAPÍTULO 8 - Tratamiento oncológico del cáncer colorrectal con inestabilidad microsatelital en el síndrome de Lynch y cancer esporádico. - 128

Bernardo Garicochea
Loureno Cézana
Traducción español: Emília Caro

SECCIÓN 3: Síndromes de poliposis colorrectal hereditaria**CAPÍTULO 9 - Síndromes de Poliposis Adenomatosa - 135**

Adriana Vaz Safatle Ribeiro
Carolina Bortolozzo Graciolli Facanali
Traducción español: Luís Caro

CAPÍTULO 10 - Síndromes de Poliposis Hamartomatosa - 148

Asadur J. Tchekmedyan
Thomas J. McGarrity
Sanam D. Razeghi
Traducción español: Luciano A. Ferreira Bicalho

CAPÍTULO 11 - Lesiones Serradas Colorrectais y Síndrome de Poliposis Serrada - 163

Roseane V. Bicalho F Assis
Luciano A Ferreira Bicalho
Claudio Rolim Teixeira
Traducción español: Luciano A Ferreira Bicalho

CAPÍTULO 12 - Enteroscopia en Síndromes Poliposis Colorrectal - 215

Adriana Vaz Safatle Ribeiro
Márcio Roberto Facanali Júnior
Traducción español: Luís Caro
Sandra Canseco

SECCIÓN 4: Síndromes de cáncer gástrico familiar y hereditario**CAPÍTULO 13 - Carcinogénesis Gástrica y Síndromes de Cáncer Gástrico Hereditario - 224**

Roseane V Bicalho F Assis
Rodrigo Santa Cruz Guindalini
Rafael Mosquera Fernandez
Luciano Andrey Ferreira Bicalho
Ulysses Ribeiro Júnior
Traducción español: Luciano Andrey Ferreira Bicalho

Sección 1



Uniendo la Endoscopia
de las Américas

Carcinogénesis colorrectal (CRC) y Biología molecular.

Capítulo 1 – Carcinogénesis colorrectal

Capítulo 2 - Marcadores moleculares y medicina de precisión en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal

Capítulo 3 - Pruebas genéticas de secuenciación de próxima generación (NGS).

Karin Álvarez,

Roque Sáenz

Marjorie De la Fuente,

Francisco López-Köstner

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer, que afecta a ambos sexos por igual. Se estima que el número de casos nuevos de CCR en todo el mundo aumentará de los 1.4 millones reportados en 2012 a 2.4 millones para el año 2035.

La gran mayoría de los casos de CCR (85%) se clasifican como esporádico, mientras que cerca del 10% presentan antecedentes familiares, derivados de una susceptibilidad hereditaria moderadamente penetrante, y el 5% restante es causado por síndromes hereditarios debido a mutaciones altamente penetrante. Entre los síndromes hereditarios más comunes se encuentran el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y la poliposis asociada a MUTYH (MAP), los cuales se originan debido a mutaciones de la línea germinal en los genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), APC y MUTYH respectivamente. El cáncer colorrectal (CCR) se desarrolla a través de la acumulación de mutaciones somáticas en genes supresores de tumores, reparadores del ADN y proto-oncogenes, que conducen a la alteración de diversas funciones como la proliferación celular, muerte celular, segregación del ADN, reparación del ADN, entre otras. Como resultado de la profundización del

conocimiento de la carcinogénesis del CCR, se han logrado caracterizar dos vías histológicas que van desde una lesión benigna hasta un cáncer invasivo, entre ellas la secuencia adenoma-carcinoma y la vía aserrada, así como también, tres vías genéticas caracterizadas por la inestabilidad genómica, que incluyen la inestabilidad cromosomal (CIN), inestabilidad microsatelital (MSI) y el fenotipo metilador de islotes CpG (CIMP). Dentro de este proceso, diversas vías de señalización se ven afectadas, entre ellas la vía del EGFR (*Epidermal Grow Factor Receptor*), la cual activa dos vías intracelulares: KRAS/BRAF/MAPK y PI3K/AKT/mTOR. La vía del EGFR es particularmente importante para el desarrollo, pronóstico y tratamiento del CCR. Por último, una pequeña proporción de los casos de CCR son debido a enfermedades inflamatorias intestinales, como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, que son patologías multifactoriales asociadas a factores ambientales, genéticos e inmunológicos. Así, el análisis genético y molecular del CCR ha permitido estratificar los tumores para mejorar el pronóstico y el tratamiento.

En este capítulo revisaremos las principales características moleculares y clínicas de los síndromes hereditarios y esporádicos del CCR, así

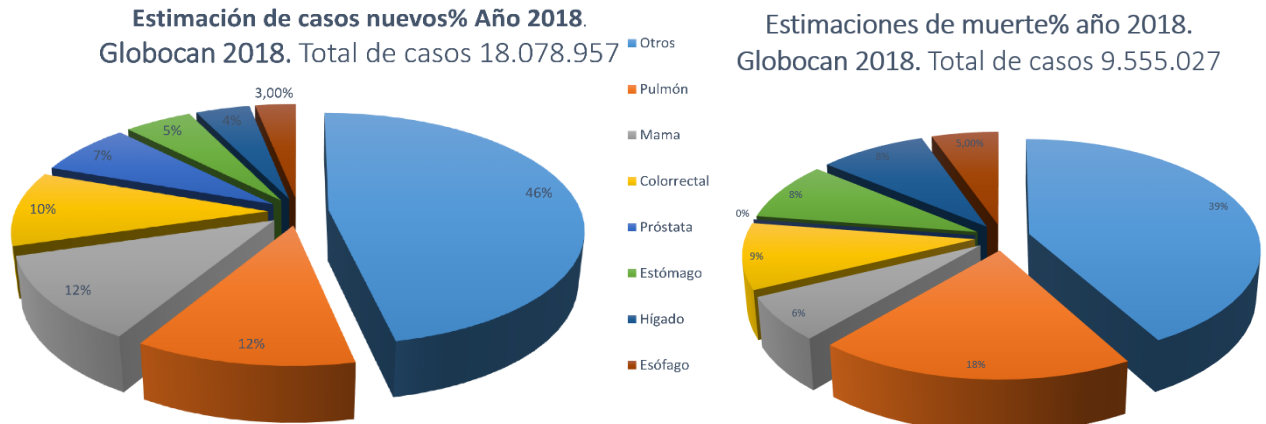


Figura 1: Número de casos nuevos y fallecimientos por cáncer en ambos sexos según GLOBOCAN 2018. Gráficos circulares de distribución de casos nuevos y defunciones de los 7 cánceres más comunes en 2018 en ambos sexos [Fuente: GLOBOCAN 2018] adaptado desde (Bray *et al.*, 2018)

como también, resumimos la literatura de las pruebas genéticas, caracterización molecular y clínica del CCR en Latinoamérica.

Palabras claves: CCR hereditario, CCR esporádico, vías de inestabilidad genómica, genes supresores de tumores, proto-oncogenes, genes reparadores de ADN, MSI, CIN, CIMP, vía EGFR.

1. INTRODUCCIÓN

1. a. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias maligna más común que afecta a ambos sexos por igual, con más de 1.8 millones de casos nuevos y más de 800 mil muertes por año, comprendiendo el 10.2% y 9.2% de los casos respectivamente según GLOBOCAN 2018 (Figura 1) (Bray *et al.*, 2018). De esta manera, el CCR constituye el tercer cáncer más diagnosticado y la segunda causa principal de muerte por cáncer en el mundo. Se estima que el número de casos nuevos de CCR en todo el mundo aumentará de los 1.4 millones reportados en 2012 a 2.4 millones para el año 2035 (Pilleron *et al.*, 2019). Entre los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CCR, juegan un papel importante el

estilo de vida, la nutrición y el origen étnico (Brenner, Kloor and Pox, 2014). (Figura 1).

1.b. ETIOLOGÍA

La gran mayoría de los casos de CCR (85%) se clasifican como esporádico y ocurre en pacientes de riesgo promedio, sin antecedentes familiares o sin una aparente predisposición genética demostrada hasta ahora, afectando mayoritariamente a las personas en su sexta y séptima década de vida (Figura 2). Los casos restantes (10-15%) presentan antecedentes familiares, cuyo 10% aproximadamente son derivados de una susceptibilidad hereditaria moderadamente penetrante y posiblemente interactuando con factores ambientales. En aproximadamente el 5% de los casos, la enfermedad es causada por un síndrome hereditario altamente penetrante, siendo el más común el síndrome de Lynch, que representa entre el 3-5% de los casos de CCR (Syngal *et al.*, 2015; Wells and Wise, 2017). Seguido de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) responsable del <1% de los casos, y de otras variantes hereditarias como la poliposis asociada a MUTYH (MAP), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Cowden, poliposis juvenil, poliposis asociada a la

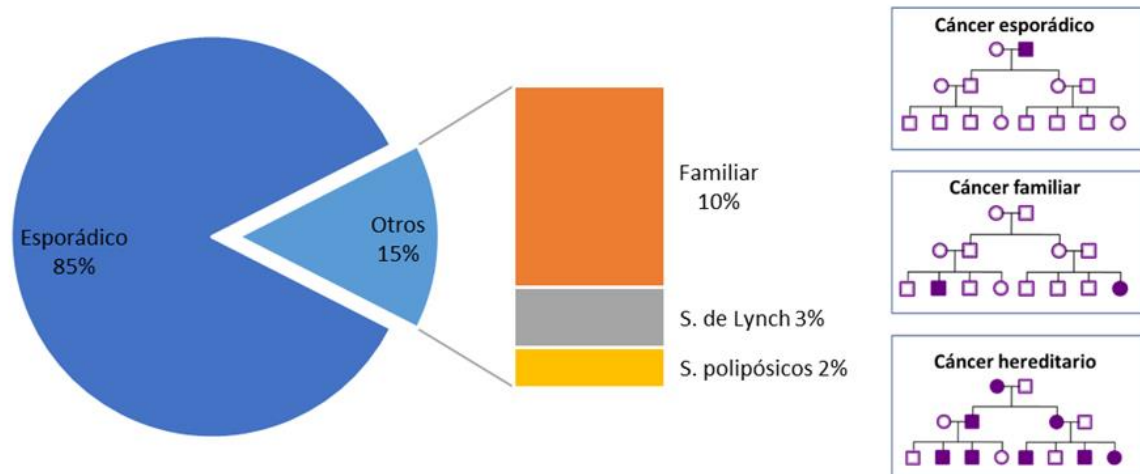


Figura 2: Clasificación del CCR según presentación clínica. A la izquierda se muestra un gráfico con la frecuencia relativa de los casos de CCR clasificados según los antecedentes familiares en: esporádico (85%), familiar (10%) y hereditario (5%). Dentro de los casos hereditarios encontramos el síndrome de Lynch (3%) y los síndromes polipósicos (2%). A la derecha se muestran ejemplos de genealogías de casos clasificados como esporádico (sin antecedentes familiares y a edades avanzadas), familiar (dos o más familiares en segundo o tercer grado sin un patrón de herencia claro) y hereditario (múltiples casos familiares en generaciones sucesivas, a edades tempranas y afecta tanto a hombres como a mujeres).

polimerasa proofreading, poliposis asociada a NTLH1, que en su conjunto representan <1% de los casos (Syngal *et al.*, 2015; Wells and Wise, 2017). (Figura 2).

2. SÍNDROMES HEREDITARIOS

A continuación, se describen las características genéticas y clínicas más importantes de los principales síndromes hereditarios:

2.a. SÍNDROME DE LYNCH O CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPOSICO (HNPCC)

El síndrome de Lynch (o HNPCC) se caracteriza por un riesgo aumentado de CCR, cáncer de endometrio, estómago, ovario, urotelio, intestino delgado, cerebro y piel (Merg *et al.*, 2005b; Wagner *et al.*, 2005). El CCR se origina generalmente a partir de un pólipo adenomatoso solitario, que tiende a localizarse con mayor frecuencia en el lado derecho

del colon y cuya edad de diagnóstico es antes de los 50 años. Este síndrome es causado por mutaciones patogénicas heterocigotas en los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, o por la delección del gen EPCAM, que conduce a la metilación del promotor MSH2 adyacente (Fishel *et al.*, 1993; Bronner *et al.*, 1994; Miyaki *et al.*, 1997; Worthley *et al.*, 2005). Estos genes codifican para proteínas que participan en la reparación de los errores de replicación del ADN. De modo que mutaciones en estos genes provocarán una falla en el sistema de reparación, y subsecuente acumulación de mutaciones somáticas en diversas regiones del genoma incluyendo oncogenes y genes supresores de tumores, conduciendo al desarrollo del cáncer. Estas mutaciones tienden a concentrarse en los microsatélites, los cuales corresponden a pequeñas secuencias nucleotídicas repetidas en tándem (entre uno y cinco pares de bases), que fácilmente pueden presentar errores de mal apareamiento o “mismatch” durante la replicación del ADN. A este fenómeno se le ha denominado inestabilidad

microsatelital o MSI, la cual ha sido ampliamente utilizada como un marcador tumoral para revelar alteraciones en este sistema reparador (Boland *et al.*, 1998). (Boland *et al.*, 1998) La inserción/eliminación progresiva de nucleótidos dentro de las secuencias de microsatélites da como resultado la aparición de alelos más largos o más cortos en comparación con los detectados en las células normales del mismo individuo (Thibodeau, Bren and Schaid, 1993; Boland and Goel, 2005). Para acceder al estado de MSI de un cáncer, se recomienda un panel estándar de cinco marcadores de microsatélites, incluidos dos repeticiones de mononucleótidos (BAT26 y BAT25) y tres de dinucleótidos (D2S123, D5S346 y D17S250), de acuerdo con las Directrices Bethesda (Boland *et al.*, 1998). Luego, los tumores se clasifican en función del número de microsatélites que muestran inestabilidad. En particular, los tumores se clasifican como MSI-alto cuando $\geq 30\%$ de los marcadores exhiben inestabilidad; aquellos con $< 30\%$ de marcadores que muestran inestabilidad se definen como MSI-bajo, y aquellos sin aparente inestabilidad son estables (MSS) (Boland *et al.*, 1998; Findeisen *et al.*, 2005). Un resultado de inestabilidad microsatelital positiva en el tejido tumoral de los pacientes, sugiere la búsqueda de mutaciones en los genes reparadores de ADN.

Diferentes criterios clínicos de selección han sido creados para identificar los potenciales pacientes portadores de una mutación, dentro de los cuales destacan los Criterios de Amsterdam I y II (Vasen *et al.*, 1991, 1999) que se basan en la historia clínica personal y familiar, y las guías Bethesda (Rodríguez-Bigas *et al.*, 1997; Umar *et al.*, 2004), que son menos estrictos y que identifican pacientes candidatos para el estudio de inestabilidad microsatelital en el tejido tumoral como un paso previo a los estudios genéticos (Tabla 1). Estos criterios no siempre son lo suficientemente sensibles como para identificar a las personas con síndrome de Lynch, ya que no

todos los pacientes cumplen con estos criterios y la información de los antecedentes familiares no siempre está disponible. Es por ello, que ha sido recomendado el cribado universal tumoral como una estrategia que aumenta la sensibilidad en la identificación del síndrome de Lynch. Esta estrategia consiste en el cribado de todos los casos de CCR diagnosticados, independientemente de su edad o antecedentes familiares, a través de la detección de la deficiencia del sistema de reparación de “mismatch” en el tumor ya sea por inmunohistoquímica o MSI; los que dan positivo deben recibir asesoramiento y pruebas genéticas (Vasen *et al.*, 2013). Identificar a las personas con síndrome de Lynch es importante ya que la vigilancia con exámenes de detección más frecuentes y a edades más tempranas que las recomendadas para la población general, reduce la morbilidad y la mortalidad. Aunque el término HNPCC a menudo se usa indistintamente con el síndrome de Lynch, es importante recordar que HNPCC es un diagnóstico clínico para pacientes y/o familias que cumplen con los criterios de Amsterdam I o II, mientras que el diagnóstico de síndrome de Lynch requiere la presencia de una variante patogénica en los genes reparadores genéticamente confirmada (Sjursen *et al.*, 2010; Dominguez-Valentin *et al.*, 2015; Da Silva *et al.*, 2016; Tiwari, Roy and Lynch, 2016).

Criterios clínicos para la selección de familias HNPCC

Amsterdam I/II

1. Tres familiares con CCR o cánceres asociados a HNPCC (endometrio, intestino delgado, uréter, o pelvis renal).
2. Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.
3. Uno de los casos debe ser familiar en primer grado de los otros dos
4. Al menos uno de los familiares debe ser diagnosticado antes de los 50 años.

5. Poliposis adenomatosa familiar debe ser excluida.

reparadoras o inestabilidad microsatelital deben recibir asesoramiento genético.

Guías Bethesda revisadas

1. Pacientes diagnosticados con CCR o cáncer de útero antes de los 50 años.
2. Pacientes con CCR sincrónico, metacrónico u otros cánceres asociados a HNPCC*, independiente de la edad
3. Pacientes con CCR con histología** MSI-alto *** diagnosticado antes de los 60 años.
4. Paciente con CCR con uno o más familiares de primer grado con un tumor relacionados a HNPCC, y uno de los cánceres se diagnosticado antes de los 50 años.
5. Paciente con CCR con dos o más familiares de primer o segundo grado con tumores relacionados a HNPCC, independientemente de la edad.

*Tumores asociados a HNPCC: colorrectal, endometrio, gástrico, ovárico, páncreas, hepatobiliar, uréter y pelvis renal, intestino, cerebro (usualmente glioblastoma), adenomas glándula sebáceas y keratoacantomas.

**Presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, reacción linfocítica tipo Crohn, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o patrón de crecimiento medular.

***MSI-alto se refiere a cambios en dos o más de los cinco marcadores del panel de microsátelites recomendados por el Instituto Nacional del Cáncer.

Cribado Universal Tumoral

Todos los casos de CCR recientemente diagnosticados, independientemente de su edad o antecedentes familiares, deben ser evaluados por inmunohistoquímica de las cuatro proteínas reparadoras o MSI; pacientes con tumores colorrectales con deficiencia de expresión de las proteínas

Diferentes esfuerzos han sido realizados para una caracterización genética del síndrome de Lynch en Latinoamérica, destacando un trabajo multicéntrico que describe los resultados de la prueba genética de 33 centros de 9 países de la región. Este trabajo muestra que los genes MLH1 y MSH2 son responsables del 43% y 37% de los casos, respectivamente; seguido de mutaciones patogénicas en los genes MSH6 (9%) y PMS2 (10%) y una muy pequeña proporción (1%) es debido a delección del gen EPCAM (Della Valle *et al.*, 2019).

Estudios recientes han informado que los portadores de mutación en los genes reparadores exhiben patrones distintos de riesgo de cáncer según el gen afectado, el género y la edad (Gudbjartsson *et al.*, 2015; Moller, T. Seppala, *et al.*, 2017; Moller, T. T. variantes patogénicas en MLH1 y MSH2 presentan un alto riesgo para CCR, cáncer de endometrio y ovario, además los portadores de mutaciones en MSH2 tienen un mayor riesgo de otros tipos de cáncer como el tracto gastrointestinal superior, tracto urinario, próstata y cerebro. Por otro lado, los portadores de mutaciones en MSH6 mostraron un alto riesgo de cáncer de endometrio y un riesgo moderadamente aumentado de CCR. En el caso de los portadores PMS2, estos presentan un bajo riesgo de CCR y otros cánceres comparado a los portadores de mutación en otros genes asociados al síndrome de Lynch (Moller, T. T. Seppala, *et al.*, 2017). La Figura 3 muestra el tipo y frecuencia de neoplasias para ambos géneros en familias chilenas con síndrome de Lynch, donde se aprecia las claras diferencias de la expresión del síndrome (Álvarez *et al.*, 2020). Una caracterización más detallada de las estimaciones de riesgo específicas de género y gen en síndrome de Lynch es crucial para actualizar las guías clínicas para la vigilancia estratificada, el manejo y la prevención de

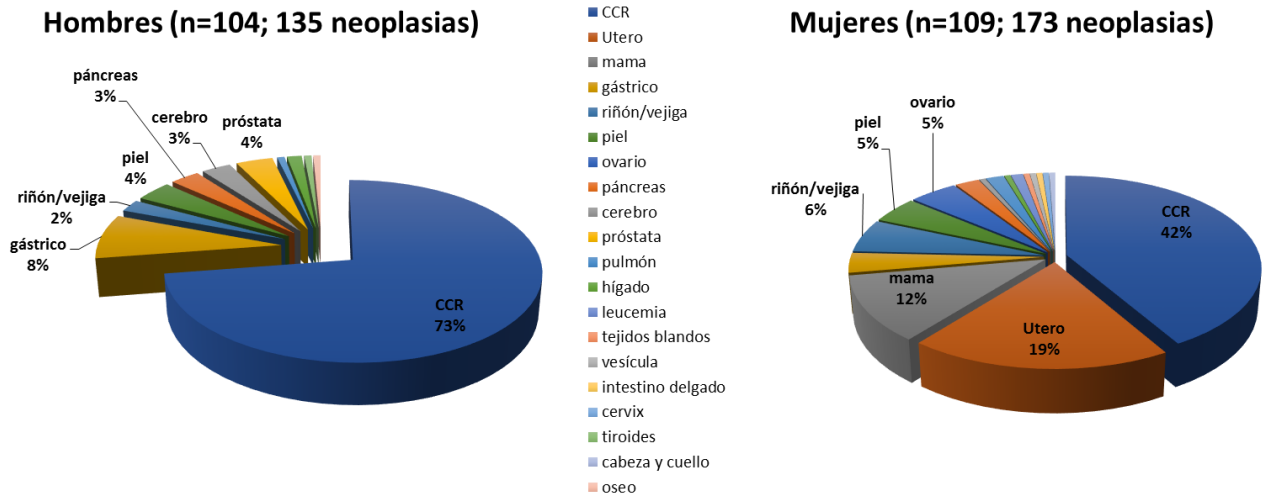


Figura 3: Tipo y frecuencia de tumores de acuerdo al género en familias chilenas con síndrome de Lynch. Los gráficos muestran la diferente expresión fenotípica de las neoplasias colorrectales y extracolónicas en hombres (n=104, quienes desarrollaron en total 135 neoplasias) y mujeres (n=109, quienes desarrollaron en total 173 neoplasias) de familias con síndrome de Lynch con mutación identificada. (Adaptado desde Álvarez et al 2020).

los cánceres colorrectales y extracolónicos (Vasen *et al.*, 2013; Giardiello *et al.*, 2014). (Figura 3)

Seppala, *et al.*, 2017). En un gran estudio de 6350 portadores se determinó que los portadores de

2.b. POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) se presenta como un síndrome autosómico dominante, debido a una mutación en el gen supresor de tumores APC, que codifica para una proteína del mismo nombre y que juega un papel importante en la regulación de la vía de señalización de wnt/ β catenina. La proteína β -catenina funciona como un coactivador de los factores de transcripción Tcf/Lef para activar la expresión de genes específicos regulados por la vía de señalización wnt canónica. Además, es un componente de los complejos de adhesión celular, donde se asocia a las cadherinas para unir los anclajes extracelulares al citoesqueleto (REF).

La PAF se caracteriza por la aparición de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon y recto, que inevitablemente progresarán a un CCR de no ser tratados mediante una colectomía. La historia natural de la PAF muestra que la edad promedio de aparición de los pólipos es a los 16 años (rango 7-36), que a los 35 años el 95% de los pacientes habrá manifestado el fenotipo, y que la edad promedio de diagnóstico del CCR es a los 39 años (rango 34-43) en aquellos pacientes no tratados (REF). Dado que la PAF presenta una penetrancia del 100% y que los pacientes desarrollan cáncer antes de los 50 años, es que el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad consiste en la colectomía profiláctica a una edad temprana (entre los 18 y 20 años). También existe una variante atenuada de la PAF, que es caracterizada por la presentación de un menor número de pólipos colónicos (<100), localizados en el colon proximal, con un diagnóstico de cáncer de colon a una edad posterior que en la PAF clásica. Además, destacar que el 15 a 20% de los casos con

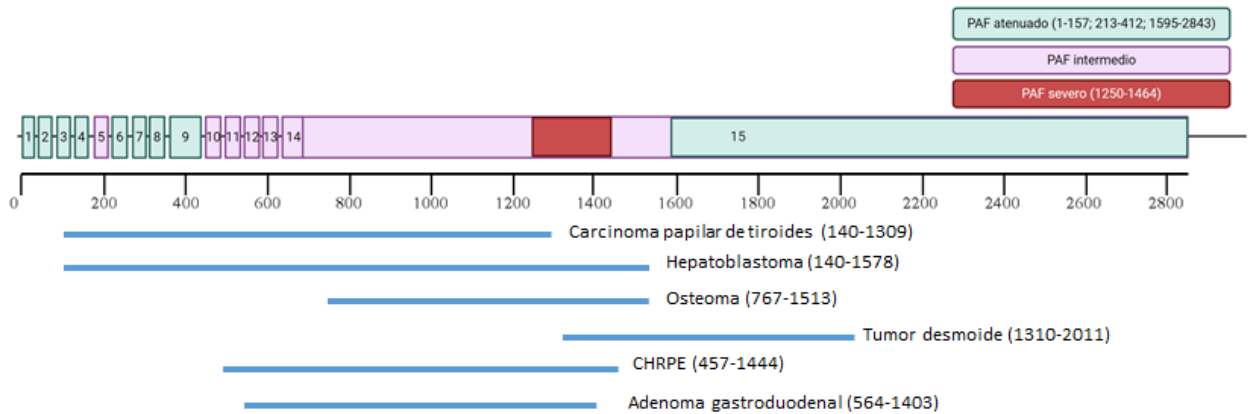


Figura 4: Esquema que resume la correlación genotipo-fenotipo en la PAF. Diagrama que muestra la asociación entre el fenotipo de la PAF y la posición de la mutación en el gen APC. Los recuadros coloreados representan la región de mutación en el gen APC, asociada a un fenotipo (atenuado, intermedio y severo), mientras que las líneas bajo el gen indican regiones asociadas a manifestaciones extracolónicas. (Creado con BioRender.com)

PAF no tienen historia familiar correspondiendo a casos *de novo*.

Las manifestaciones extracolónicas son diversas e incluyen: pólipos gástricos, pólipos duodenales, osteomas, anomalías dentales, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, tumores de tejidos blandos, tumores desmoides y cánceres asociados. Entre las manifestaciones extracolónicas más destacadas se encuentran los tumores desmoides, los cuales se observan en alrededor del 10% de estos pacientes y representan la causa más importante de muerte después del CCR (Arvanitis *et al.*, 1990; Bertario *et al.*, 1994; Clark and Phillips, 1996). Estos tumores de origen fibroblástico se consideran como tumores de comportamiento “benigno” por no poder metastatizar a distancia, sin embargo, muestran un crecimiento local progresivo y agresivo, y una mala o nula respuesta al tratamiento con quimio o radioterapia. El tratamiento quirúrgico en la mayoría de los pacientes no es una opción, dado que tienden a localizarse en sitios anatómicos críticos, tales como la raíz del mesenterio, además, si son extirpados tienen una alta tasa de recidiva (Church *et al.*, 2005). Por otra parte, el tratamiento

farmacológico consiste en el uso de un antiestrogénico, como el Tamoxifeno, asociado a un antiinflamatorio, como el Sulindac (Church *et al.*, 2005). Por lo que, el desarrollo de estos tumores puede acompañarse de una mala calidad de vida y mínimas posibilidades terapéuticas. Otra lesión frecuente en estos pacientes, son los pólipos de glándula fúndica gástrica, que se observan entre el 28 y 68% de los casos (Merg *et al.*, 2005b). Estas lesiones no tienen riesgo de transformación maligna en su presentación esporádica, sin embargo, se han visto asociados a displasia de alto grado e incluso a desarrollo de adenocarcinoma en pacientes con PAF (Abraham *et al.*, 2000; Stolte, Vieth and Ebert, 2003). De esta forma, y debido al riesgo de desarrollo de un adenocarcinoma, se recomienda una vigilancia anual mediante endoscopia digestiva alta, a partir del momento del diagnóstico de los pólipos en el colon y recto.

La mayoría de las mutaciones en APC son del tipo nonsense (sin sentido) o frameshift (cambio de marco de lectura), las cuales conducen a una proteína trunca (REF). Dependiendo de la localización de la mutación parece proporcionar diferentes ventajas selectivas a las células. Es así

como existen diversos estudios que han demostrado una correlación entre la localización de la mutación y el fenotipo incluyendo el número de pólipos, la edad de diagnóstico y la presencia de manifestaciones extracolónicas (Fearnhead *et al.*, 2001; Merg *et al.*, 2005a; Galiatsatos and Foulkes, 2006). Mutaciones cerca del codón 1300, proporcionan la mayor ventaja en comparación con los que están fuera de esta región, de hecho, la variante patogénica más frecuentemente identificada está localizada en el codón 1309 (c.3927_3931delAAAGA), se asociada a una poliposis severa caracterizada por un alto número de adenomas diagnosticados a una edad temprana (20 años) (Caspari *et al.*, 1994; Friedl *et al.*, 2001; Bertario *et al.*, 2003; Aretz *et al.*, 2005; Friedl and Aretz, 2005). En resumen, como se muestra en la Figura 4, mutaciones localizadas entre los codones 1255–1464 han sido asociadas con una poliposis profusa/severa (>1,000 pólipos) (Nagase *et al.*, 1992). Mientras que individuos con variante patogénica entre los codones 168 y 1580 (excluyendo 1309) son diagnosticados con un fenotipo intermedio de poliposis (>100 y <1000) a los 30 años, y mutaciones en el extremo 5' del codón 157, 213–412 y en el extremo 3' del codón 1595 son diagnosticados con un fenotipo más atenuado de la poliposis (<100) y a edades más tardías (52 años) (Spirio *et al.*, 1993; Friedl *et al.*, 1996). Por otra parte, diversas características extracolónicas, como los osteomas y la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE) se correlacionan con mutaciones en una región específica del gen APC entre los codones 767–1513 y 457–1444, respectivamente (Caspari *et al.*, 1995; Bisgaard and Bülow, 2006). Un riesgo 6 veces mayor de desarrollar tumores desmoides ha sido asociado con mutaciones entre los codones 1310 y 2011 (Bertario *et al.*, 2003). (Figura 4).

Aunque se ha hecho un gran esfuerzo para definir esta correlación genotipo-fenotipo, existe una

variación fenotípica entre individuos de la misma familia y entre familias con idéntica variante patogénica APC (Giardiello *et al.*, 1994; Friedl *et al.*, 2001). Debido a lo cual, no existe un total consenso de los autores en el uso de estas asociaciones para el manejo clínico (Vasen *et al.*, 1996) (Friedl *et al.*, 2001). Si bien actualmente no se usa de forma rutinaria, conocer la localización de la mutación podría ser importante en las decisiones de manejo en el futuro.

A la fecha, cinco países latinoamericanos han reportado sus resultados de la identificación de mutaciones en el gen APC: Argentina, Brasil, Chile, Cuba y Puerto Rico (Cruz-Bustillo *et al.*, 2002; De Rosa *et al.*, 2004; De La Fuente *et al.*, 2007; Cruz-Correa *et al.*, 2013; De Queiroz Rossanese *et al.*, 2013; Torrezan *et al.*, 2013). Un reporte adicional muestra los resultados de nueve pacientes hispanos residentes en Estados Unidos, procedentes de México, Guatemala y Honduras (Ricker *et al.*, 2010). Considerando todas estas publicaciones, un total de 163 pacientes han sido reportados, la mayoría correspondía a un fenotipo clásico de la PAF (n=116), una menor proporción presentaba un fenotipo atenuado (n=10) y un grupo de pacientes tenía un número de pólipos desconocido (n=37). Según estos resultados, la probabilidad de encontrar una mutación fue mayor en los pacientes que muestran un fenotipo clásico de PAF (79%), en comparación con pacientes con PAF atenuada (40%) (Alvarez *et al.*, 2018).

2.c. POLIPOSIS ADENOMATOSA ASOCIADA A MUTYH (MAP)

El año 2002, Al Tassan y colaboradores (Al-Tassan *et al.*, 2002) determinaron que algunos pacientes con PAF sin mutación en el gen APC tenían mutaciones germinales bialélicas en el gen MUTYH. Este tipo de poliposis, llamada Poliposis Asociada a MUTYH (MAP), se caracterizó como

una enfermedad autosómica recesiva con un fenotipo indistinguible de la PAF (Al-Tassan *et al.*, 2002; Sampson *et al.*, 2003). El gen MUTYH codifica para una enzima glicosilasa de ADN que repara los daños oxidativos del ADN causados por especies reactivas de oxígeno (ROS) (Ohtsubo, 2000; Cheadle and Sampson, 2003). La guanina oxidada (7,8-dihidroxi-8-oxoguanina, también llamada 8-oxo-G) es más estable y aparea con adenina en lugar de citosina durante la replicación del ADN, guiando a una transversión genética de guanina:citosina por timina:adenina (G:C>T:A). Normalmente, MUTYH elimina estas adeninas mal apareadas con la guanina oxidada (Oka and Nakabeppu, 2011), sin embargo, la ausencia de la función de MUTYH, conduce a un aumento de las mutaciones somáticas en genes diana como APC y a un escape de la muerte celular programada que permite el desarrollo del tumor (Al-Tassan *et al.*, 2002).

Dos variantes genéticas patogénicas han sido frecuentemente descritas en poblaciones caucásicas p.Y165C (c.494A>G) y p.G382D (c.1145G> A). Un meta-análisis para las dos variantes caucásicas determinó que los portadores homocigotos MUTYH demostraron un riesgo 28 veces mayor de cáncer colorrectal (IC 95%: 6.95-115) (IC 95%:

1.00-1.80) (Theodoratou *et al.*, 2010). Otras variantes frecuentes en algunas poblaciones son p.Y90X en Pakistán, p.E466X en India y p.Y114H en Portugal.

En total, cuatro países de América Latina han publicado estudios sobre el cribado mutacional de MUTYH: Argentina, Brasil, Puerto Rico y Chile (De Rosa *et al.*, 2004; Álvarez *et al.*, 2012; Cruz-Correa *et al.*, 2013; Torrezan *et al.*, 2013). Los criterios de selección incluyeron pacientes con PAF clásica o atenuada negativos para mutaciones APC. Las mutaciones caucásicas (Y165C y G382D) fueron muy frecuentes en pacientes puertorriqueños (10/13) y brasileños (4/6) (Cruz-Correa *et al.*, 2013; Torrezan *et al.*, 2013). Por el contrario, en Argentina no se identificaron mutaciones (De Rosa *et al.*, 2004), y en Chile la única mutación reportada fue la c.340c>T/p.Y114H en estado homocigoto (Álvarez *et al.*, 2012).

3. EVOLUCIÓN DEL CÁNCER

La evolución desde una célula somática normal hasta un tumor maligno implica la acumulación de aberraciones en la secuencia de ADN de una célula durante la vida del paciente. Esto incluye

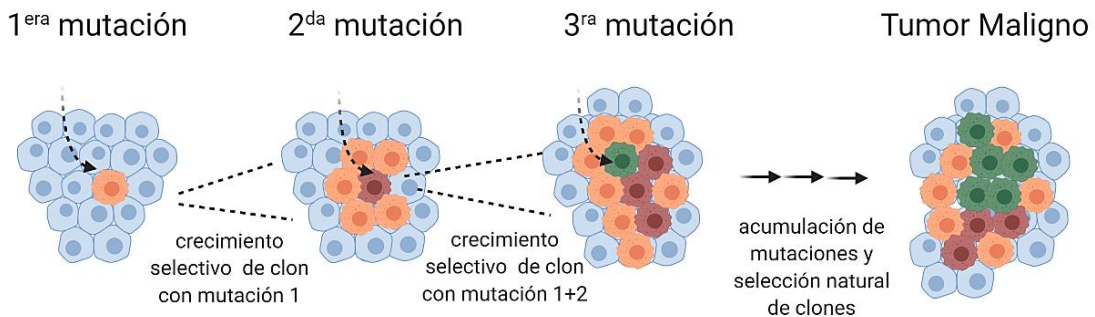


Figura 5: Acumulación de mutaciones durante la carcinogénesis. La selección clonal de las células portadoras de mutación en oncogenes y genes supresores induce un aumento en la capacidad proliferativa y de invasión del tumor. (Creado con BioRender.com)

mutaciones puntuales, deleciones, fusiones de genes, amplificaciones y reordenamientos cromosómicos. Tradicionalmente, se ha considerado que estas alteraciones surgen secuencialmente y dan lugar a fenotipos progresivamente más agresivos e invasivos observados durante la tumorigénesis (Figura 5). Actualmente, se conocen alteraciones somáticas en casi 500 genes (Forbes *et al.*, 2008), las cuales han sido relacionadas con el inicio y la progresión del cáncer.

Considerando los genes que son blanco de las mutaciones, podemos identificar 3 categorías:

Proto-oncogenes: son genes cuya actividad normal promueve la proliferación celular. Sin

embargo, mutaciones en estos genes pueden generar una ganancia de función excesiva o inapropiadamente activa, que no puede ser regulada por un gen supresor de tumores (Figura 6). Son los así llamados **oncogenes**, que actúan como “aceleradores” del ciclo celular. Estos cambios son dominantes y normalmente afectan a un solo alelo. Entre los mecanismos moleculares se encuentran la amplificación, mutación puntual, rearrreglos genómicos (creación de nuevas proteínas quiméricas) y translocaciones cromosomales (a una región transcripcionalmente activa).

Genes supresores de tumores, son genes que normalmente inhiben eventos que guían al desarrollo de un cáncer. Son los llamados

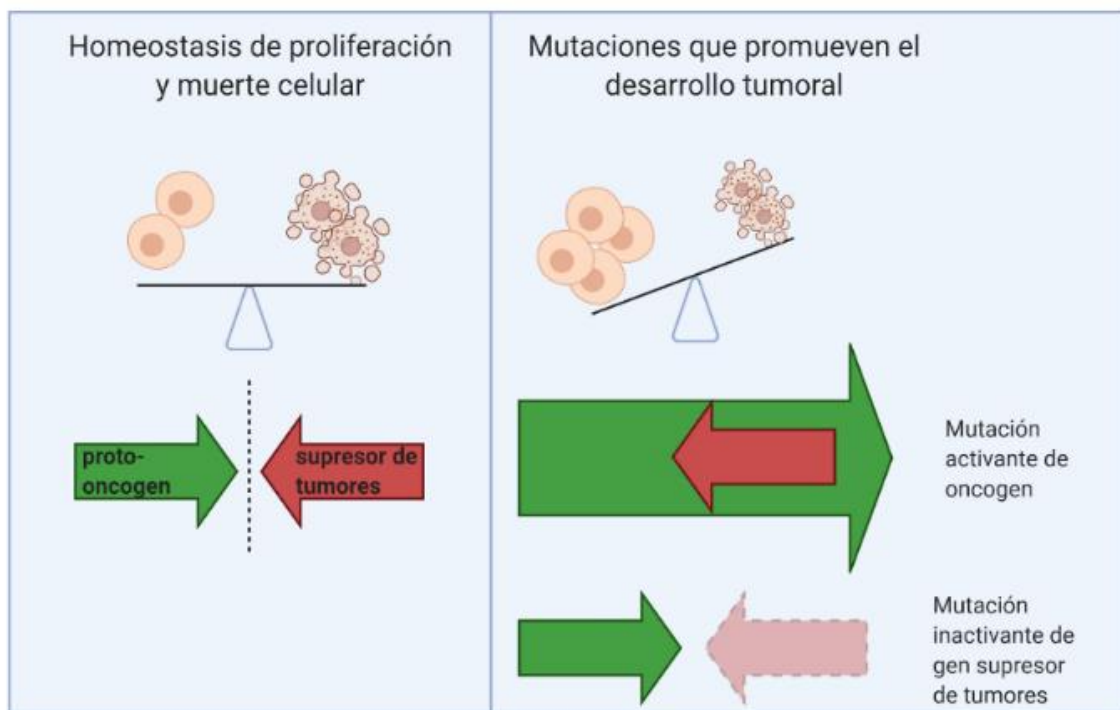


Figura 6: Papel de los genes supresores de tumores y proto-oncogenes en la carcinogénesis. A la izquierda se muestra una condición normal donde se observa un equilibrio entre la división y la muerte celulares, cuyo estímulo de la proliferación celular ejercida por el proto-oncogen es perfectamente contrarrestada por el correspondiente gen supresor de tumores. A la derecha, se muestra la pérdida de este equilibrio, ya sea por una mutación oncogénica que no puede ser suficientemente contrarrestada por el gen supresor de tumores, o bien, por la pérdida de la función de un gen supresor de tumores que no puede ejercer su control sobre el proto-oncogen. En estos dos casos las mutaciones conducen a un aumento de la proliferación y disminución de la muerte celular. (Creado con BioRender.com).

inhibidores del ciclo celular o “frenos”. Mutaciones en estos genes llevan a la pérdida de su función, es decir pierden la capacidad de regular a un proto-oncogen, y por lo tanto la posibilidad de inhibir la proliferación celular e inducir apoptosis (Figura 6). En este caso se requiere que ambos alelos sean inactivados para cambiar el comportamiento de la célula. Entre los mecanismos moleculares se encuentran la mutación puntual, delección y metilación.

Genes reparadores de ADN, son genes que mantienen la integridad del genoma y una baja tasa de mutaciones, para garantizar una adecuada replicación, reparación y segregación del ADN. Mutaciones en estos genes conducen a la pérdida de estas funciones. En este caso, también son requeridas mutaciones en ambos alelos para la pérdida de función del gen. Entre los mecanismos moleculares se encuentran la mutación puntual, delección y metilación.

De acuerdo con la hipótesis de Knudson, para el éxito de la tumorigénesis, se requieren dos eventos mutacionales para eliminar el funcionamiento de un gen supresor tumoral, mientras que la activación de un oncogén requiere solo una mutación. Knudson sugirió que, en los niños con retinoblastoma hereditario, la primera mutación en el gen RB1 era heredada en la línea germinal y que la segunda mutación era adquirida en la célula somática. En cambio, en el retinoblastoma esporádico (no heredado), las dos mutaciones o "golpes" son adquiridas en la célula somática, lo que explica el inicio posterior del tumor (Knudson Jr, 1971).

4. VÍAS MOLECULARES IMPLICADAS EN EL CRC

Comprender las anomalías moleculares en la carcinogénesis hereditaria ha ayudado a identificar algunos de los mecanismos moleculares implicados

en el CCR esporádico. A continuación, se describen las principales características genéticas de la carcinogénesis colorrectal:

4.a. SECUENCIA ADENOMA-CARCINOMA Y VÍA ASERRADA

El primer modelo de carcinogénesis colorrectal fue propuesto por Fearon y Vogelstein, el cual consistía en un proceso de múltiples pasos donde mutaciones sucesivas son adquiridas para conducir el cambio desde una mucosa normal del colon, pasando por un pequeño adenoma que aumenta de tamaño, hasta transformarse en un adenocarcinoma invasivo (Figura 7) (Fearon and Vogelstein, 1990). Esto implica mutaciones de inactivación en *APC* en la etapa temprana del adenoma, seguido por mutaciones activantes en *KRAS* e inactivante en *DCC*, y finalmente mutaciones inactivantes en *TP53* como un evento tardío en el proceso de carcinogénesis. Estos eventos genéticos conducen a una alteración del equilibrio entre el crecimiento y la muerte celular. El resultado final de esta secuencia neoplásica es el desarrollo de un adenocarcinoma con mutaciones genéticas que incluyen grandes delecciones o translocaciones cromosómicas, amplificación de segmentos cromosómicos y mutaciones puntuales de ciertos genes.

En este modelo de secuencia “adenoma-carcinoma”, el pólipo adenomatoso es la lesión precursora que conduce al adenocarcinoma colorrectal. El 90% de todos los CCR esporádicos se desarrollan de esta manera y están asociados con aberraciones de la vía de señalización wnt/APC/ β -catenina. El 10% del CCR esporádico se desarrolla a través de una "vía de neoplasia aserrada" recientemente identificada, donde los adenomas serrados progresan a través de una vía alternativa al adenocarcinoma colorrectal. Los pólipos serrados son un grupo heterogéneo que consiste del pólipo hiperplásico, Lesión serrada sésil o lesión serrada sésil con displasia (previamente llamado adenoma

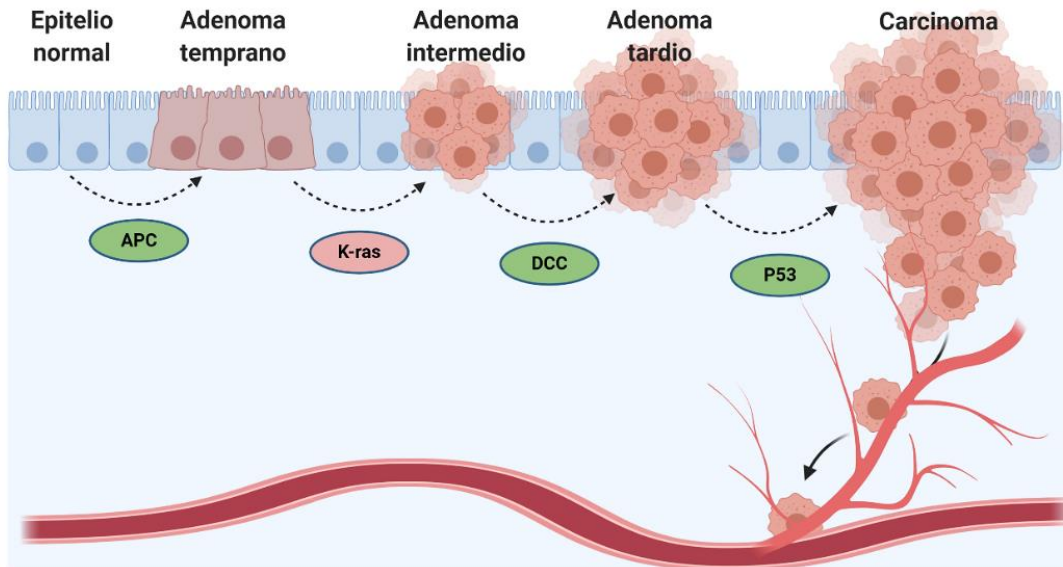


Figura 7: Modelo genético “adenoma-carcinoma” descrito por Fearon y Vogelstein. El paso inicial en la carcinogénesis colorrectal es la formación de los adenomas tempranos como resultado de la inactivación de mutaciones en el gen APC, que conllevan la activación de la vía Wnt. La progresión a un adenoma intermedio y tardío está mediada por mutaciones activadoras en KRAS y pérdida de DCC. El adenoma tardío puede progresar a un carcinoma debido a mutaciones que conllevan la pérdida de expresión de P53. (Creado con BioRender.com).

serrado sésil con o sin displasia), adenoma serrado tradicional y pólipo mixto, según la 5ª edición de la Clasificación OMS 2019. El potencial maligno se encuentra en las lesiones serradas sésil y adenoma serrado tradicional, que se localizan generalmente en el colon derecho. Esta vía aserrada del CCR se asocia con características moleculares distintas, incluido el fenotipo metilador de islotos CpG (CIMP) y la mutación en BRAF (V600E). (Figura 7).

4.b. TRES VÍAS GENÉTICAS QUE CONDUCEN EL CCR

El paradigma de la carcinogénesis colorrectal está muy relacionado con el modelo propuesto por Fearon y Vogelstein, que describe la acumulación de mutaciones en genes supresores de tumor y proto-oncogenes, sin embargo, la profundización en el análisis de mutaciones somáticas que ocurren en distintos tumores colorrectales ha demostrado que no es la única vía de evolución del tumor.

Posteriormente, los tumores colorrectales fueron clasificados en 3 grupos principales dependiendo de las alteraciones genéticas que conducen su desarrollo: 1- inestabilidad cromosómica (CIN), 2- inestabilidad microsatelital (MSI) y 3- fenotipo metilador de los islotos CpG (CIMP). Actualmente, se reconoce que estas vías no son excluyentes y existen tumores que presentan una superposición entre ellas. A continuación, se describen estas vías genéticas:

Inestabilidad cromosomal o CIN: La gran mayoría de los CCR (65-80%) presentan una tasa acelerada de ganancias o pérdidas de cromosomas enteros o parciales que dan lugar a una variabilidad cariotípica entre las células (Pino and Chung, 2010). Así, la inestabilidad cromosómica (CIN) parece ser un rasgo dominante, que se caracteriza por un desequilibrio en el número cromosómico (aneuploidía), amplificaciones genómicas subcromosómicas y una alta frecuencia de pérdida de heterocigosidad (Pino and Chung, 2010). La

CIN puede ser el resultado de defectos en la segregación cromosomal, defectos en la formación de los centrosomas y disfunción de los telómeros. Normalmente, la célula cuenta con un punto de control mitótico que garantiza una correcta segregación cromosómica, donde participan diferentes proteínas reguladoras, incluyendo a MAD1, MAD2, BUB1, KIF11 y Eg5 (Pino and Chung, 2010). Por otra parte, los cromosomas tienen en sus extremos regiones repetitivas llamadas telómeros, que los protege de fusionarse y romperse durante la segregación, una porción de este ADN telomérico se acorta con cada ronda de replicación del ADN, y las células con telómeros suficientemente acortados son dirigidas a senescencia y apoptosis por los puntos de control de daños en el ADN. Es así como, mutaciones en BUB1 resultan en un huso mitótico anormal y en CIN (Bardelli *et al.*, 2001), la formación de centrosomas extras en líneas celulares cancerosas también conlleva una segregación desigual de los cromosomas y CIN (Ganem, Godinho and Pellman, 2009). Telómeros más cortos han sido observados en el 77-90% de los CRC, así como también un aumento de la actividad de la telomerasa (encargada de alargar los telómeros) (Engelhardt *et al.*, 1997; Katayama *et al.*, 1999; Gertler *et al.*, 2004). Todos estos hallazgos sugieren que la CIN estimula la tumorigénesis al aumentar las posibilidades de pérdida de un gen supresor de tumores o la amplificación de un oncogén por duplicación cromosómica (Duesberg, Fabarius and Hehlmann, 2004; Castillo *et al.*, 2007) y que el acortamiento de los telómeros promueve la CIN, mientras que la telomerasa conduce a la inmortalidad de células cancerígenas (Pino and Chung, 2010).

Inestabilidad microsatelital o MSI: es otro tipo de inestabilidad genómica, que ocurre en aproximadamente el 12-17% del total de casos de CCR, cuya mayoría corresponde a casos de CCR esporádicos y el 3% se identifican en familias con

síndrome de Lynch (Ward *et al.*, 2001; Hampel *et al.*, 2006). Como ya se mencionó, la MSI está asociada a una deficiencia en la reparación de los errores del ADN de tipo mismatch: por inactivación mutacional en el caso del síndrome de Lynch, o por inactivación epigenética a través de la metilación de los islotes CpG del promotor de *MLH1*, en el caso de CCR esporádico. Entre las principales características del CCR esporádico con MSI se encuentran: metilación bialélica del promotor *MLH1*, la mayoría presenta ausencia de las proteínas MLH1 y PMS2, principalmente diploides, frecuente mutación en BRAF, mejor pronóstico que los tumores estables, menor sobrevida en los casos de CRC metastásico con mutación BRAF, y pacientes tienden a ser más adultos que aquellos con tumores estables (Veigl *et al.*, 1998; Kakar *et al.*, 2003; Sinicrope *et al.*, 2006; Carragher *et al.*, 2010; Tran *et al.*, 2011). Esta pérdida de la función del sistema reparador conduce a una mayor tasa de mutación puntuales en comparación con los cánceres de estables, fenómeno conocido como "fenotipo hipermutador". Las pequeñas inserciones/deleciones pueden crear mutaciones de cambio de marco de lectura dentro de regiones codificantes de genes supresores de tumores, lo que resulta en una proteína inactiva y contribuye a la tumorigénesis en los cánceres con MSI. Se han identificado varios genes afectados por la MSI que codifican reguladores de proliferación celular (TGF β 2, ACVR2A, GTB1, TCG-4, WISP3, axina-2 y CDX2), ciclo celular (BAX, caspasa-5, RIZ, BCL-10, PTEN, hG4-1 y FAS) y reparación de ADN (MBD-4, BLM, CHK1, MLH3, RAD50, MSH3 y MSH6) (Markowitz *et al.*, 1995; Jung *et al.*, 2006, 2007; O'Brien *et al.*, 2006). El descubrimiento de múltiples blancos genéticos producto del fenotipo MSI demuestra que esta vía difiere del modelo clásico de Fearon y Vogelstein, indicando que el CCR asociado a MSI ocurre a través de una vía biológica diferente que los tumores estables. Estas alteraciones en las funciones genéticas

representan un posible mecanismo para la carcinogénesis de MSI.

Fenotipo metilador de islotes CpG (CIMP): La metilación aberrante del ADN es un sello distintivo de un subgrupo de tumores colorrectales y consiste en una hipometilación global del ADN junto con una hipermetilación sitio específica de algunas regiones del ADN (Baylin and Jones, 2011; Fang *et al.*, 2014). La vía del fenotipo metilador de los islotes CpG (CIMP) se presenta en el 15% - 20% de los CCR esporádicos y se cree que es un precursor de la vía del adenoma serrado. Se caracteriza por una significativa hipermetilación de los islotes CpG de múltiples genes, que resulta en el silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores y genes reparadores de ADN, promoviendo la progresión tumoral (Toyota *et al.*, 1999; Lao and Grady, 2011; Zong *et al.*, 2016). Se describió por primera vez en 1999, cuya fisiopatología sigue siendo desconocida, pero podría deberse a una metilación aberrante o a una pérdida de protección contra la metilación (Toyota *et al.*, 1999). Muchos genes han sido identificados como blanco del CIMP, algunos tienen funciones importantes en la célula como p16 y MLH1, mientras que otros tienen funciones desconocidas como MINT (Lao and Grady, 2011). La metilación del islote CpG del promotor del gen MLH1, resulta en su inactivación transcripcional y en un fenotipo MSI-alto asociado al fenotipo CIMP (Ahuja *et al.*, 1997; Weisenberger *et al.*, 2006). Diferentes paneles han sido desarrollados y ampliamente utilizados para evaluar el CIMP, así los tumores pueden clasificarse según su grado de metilación como CIMP-alto, CIMP-bajo y CIMP-0, o como, CIMP-positivo y CIMP-negativo (Hughes *et al.*, 2012). Por lo general, los tumores con CIMP han sido asociados con una edad avanzada, sexo femenino, ubicación del tumor en el lado derecho, MSI-alta y mutaciones en BRAF (Issa, 2004; Shen *et al.*, 2007; Ang *et al.*, 2010; Zong *et al.*, 2016).

El análisis de las vías genéticas de tumores colorrectales en una población chilena, permitió clasificar los tumores en distintos grupos: Grupo 1, tumores con MSI-alta (15%); Grupo 2, caracterizados por CIN-Capítulo 1 3, con MSI/CIN/CIMP bajo o negativo; Grupo 4, tumores con CIMP-alta; y una proporción menor de tumores que no fueron clasificables (Wielandt *et al.*, 2020). Además, cada uno de estos grupos presentó asociación con mutaciones somáticas en oncogenes (KRAS y BRAF) y características clínicas de los pacientes. Esta categorización demuestra la heterogeneidad y complejidad de CRC, además de entregar información valiosa en la evolución y pronóstico de la enfermedad.

4.c. VÍA DE SEÑALIZACIÓN DEL EGFR EN CCR

La vía de señalización EGFR es una de las más relevantes en el desarrollo, pronóstico y tratamiento del CCR, actuando a través de dos vías intracelulares: KRAS/BRAF/MAPK y PI3K/AKT/mTOR, cuyas proteínas son claves para promover la proliferación celular. A continuación, destacamos el papel de los principales componentes de la vía EGFR en la carcinogénesis del CCR:

Proto-oncogen KRAS: El proto-oncogen KRAS es uno de los miembros de la familia Ras, que codifica para una pequeña proteína de 21 kDa que une GTP (*guanosine triphosphate*). La formación de KRAS activo depende de la tasa de intercambio de GTP/GDP (*guanosine diphosphate*), siendo inactivo cuando está unido a GDP y activo cuando está unido a GTP. Mutaciones oncogénicas en KRAS producen una proteína constitutivamente activa, debido a la pérdida de la actividad intrínseca para hidrolizar de GTP (Barbacid, 1987). Los codones 12, 13 y 61 del gen KRAS son los principales blancos de mutación, que producen cambios aminoacídicos en el dominio de unión a

GTP/GDP (Vogelstein *et al.*, 1988). Estas alteraciones en el gen KRAS están incluidas en el modelo genético del CCR descrito por Vogelstein, como un evento temprano en adenomas pequeños, que son los precursores de cáncer colorrectal. Se postula que la transformación oncogénica de KRAS promueve la progresión de la secuencia adenoma-carcinoma. El 27%- 45% de los CCR muestran alteraciones en este proto-oncogen (Lièvre *et al.*, 2006, 2008; Amado *et al.*, 2008; De Roock *et al.*, 2008).

Proto-oncogen BRAF: El proto-oncogen BRAF es un miembro de la familia de proteínas quinasas RAF, que se activa por fosforilación mediada por KRAS. La mutación más frecuentemente identificada en tumores colorrectales es el cambio de valina por ácido glutámico en la posición 600 (V600E). Esta mutación implica la introducción de un aminoácido cargado negativamente en el segmento de activación de BRAF, un evento que emula la fosforilación que normalmente ocurre en la treonina 599 y la serina 602, resultando en una proteína constitutivamente activa (Hemmer *et al.*, 1997; Grant *et al.*, 1998). Los estudios funcionales de esta mutante han demostrado un aumento de la actividad 10.7 veces mayor que la proteína normal (Davies *et al.*, 2002). Esta mutación es identificada en aproximadamente en el 15% de los casos de CCR (Davies *et al.*, 2002; Oliveira *et al.*, 2003; Domingo *et al.*, 2004).

Proto-oncogen PIK3CA: Este gen codifica para la subunidad catalítica (p110 α) de la PI3K. Mutaciones en este gen se localizan principalmente en los exones 9 y 20, que codifican para los dominios helicoidal y quinasa (Moroni *et al.*, 2005; Ogino *et al.*, 2009; Perrone *et al.*, 2009). Jaiswal y col. demostraron mutaciones en el 8% de los CCR, las cuales afectan principalmente el dominio SH2 de la subunidad catalítica (Jaiswal *et al.*, 2009). El dominio SH2 media la interacción proteína-proteína con la subunidad reguladora p85 α , lo cual

es importante para la estabilización y la disminución de la actividad quinasa de la subunidad catalítica p110 α . La ausencia de la actividad supresora p85 α puede provocar la permanente activación de la subunidad catalítica p110 α , y con ello la activación de proteínas río abajo como AKT (Philp *et al.*, 2001).

Gene supresor de tumores PTEN: la ausencia de la función de PTEN (phosphatase and tensin homolog) también puede causar una activación de la vía PI3K/AKT/mTOR (Stambolic *et al.*, 1998; Di Cristofano *et al.*, 2000). Varios mecanismos moleculares han sido descritos para la inactivación de este gen supresor tumoral, entre ellas mutaciones, delección de la región cromosómica 10q23.3 y cambios epigenéticos por metilación del promotor (Guanti *et al.*, 2000). Mutaciones en PTEN han sido observadas en el 10-19%, delecciones en el 17% y metilación en el 2%-19% de los casos (Nassif *et al.*, 2004; Goel y otros, 2004; Perrone *et al.*, 2009), las cuales resultan en una disminución de la expresión de la proteína PTEN, o bien en una proteína que carece de los dominios funcionales, en ambos casos se observa una alteración de la función (Frattini *et al.*, 2007; Colakoglu *et al.*, 2008; Perrone *et al.*, 2009).

Nosotros hemos encontrado que al menos el 68% de los tumores presentan una mutación en los genes analizados de la vía EGFR (Alvarez *et al.*, 2017). La tasa de mutación más alta se encontró en KRAS (45%), seguido de PIK3CA (21%), BRAF (14%) y PTEN (7%) (Figura 8). No se identificó ninguna mutación en EGFR, PIK3R1 y MAP2K1, en concordancia con las bajas frecuencias de mutación descritas en otros informes y en la base de datos COSMIC (Philp *et al.*, 2001; Moroni *et al.*, 2005). Nuestros hallazgos son similares a los observados en estudios anteriores con secuenciación de segunda generación (NGS) (Lipson *et al.*, 2012; Peeters *et al.*, 2013). Mutaciones en KRAS y BRAF fueron mutuamente excluyentes,

Pacientes con CU y EC con compromiso colónico tienen un mayor riesgo de CCR, especialmente aquellos que han cursado varios años de enfermedad (Farraye *et al.*, 2010). Se estima que pacientes con CU presentan tasas de incidencia acumulativa de 2%, 8%, 18% a los 10, 20 y 30 años de curso de enfermedad, respectivamente (Eaden, 2001).

Pacientes con EII activos, presentan altos niveles de citoquinas proinflamatorias en la mucosa, como TNF- α e IL-6 que se correlacionan directamente con el grado de inflamación (Kusugami *et al.*, 1995; Olsen *et al.*, 2007). Estas citoquinas pueden inducir la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, un proceso que se ha observado en pacientes con EII (Rachmilewitz, 1995), aumentando el riesgo de carcinogénesis (Seril, 2003; Roessner *et al.*, 2008) al promover el daño del ADN mediado por el estrés oxidativo (Murata *et al.*, 2012). Los altos niveles de ROS inducidos por inflamación crónica se han asociado con mutaciones tempranas de p53, distinguiéndolo del cáncer colorrectal esporádico, en el que estas mutaciones se han identificado en etapas posteriores de malignidad (Hussain *et al.*, 2000; Kameyama *et al.*, 2018) (Figure 9).

6. CONCLUSIONES

En resumen, es de gran importancia avanzar en el conocimiento sobre las alteraciones genéticas involucradas en el desarrollo del síndrome de Lynch y los síndromes polipósicos, así como también, en el manejo clínico de los pacientes y sus familiares. En Latinoamérica, existen muy pocos estudios que caractericen genética y clínicamente a nuestros pacientes, quienes podrían portar mutaciones no identificadas en otras poblaciones y además presentar un riesgo a cáncer colorrectal y extracolónico diferente debido a los factores

ambientales y estilos de vida propios de nuestra población.

A nivel molecular, se han hecho grandes progresos en la caracterización del CCR. Es así como, se han propuesto modelos de progresión tumoral desde un epitelio normal, pasando por una lesión benigna hasta transformarse en una neoplasia maligna invasiva. Estos pasos fenotípicos son paralelos a una serie de cambios a nivel del ADN. Muchos de los genes supresores de tumores que participan en el desarrollo y progresión tumoral han sido identificados a través de estudios de los síndromes hereditarios. Nuevamente, en Latinoamérica, existen muy pocos estudios publicados que caractericen las alteraciones somáticas de estos tumores. El análisis genético y molecular del CCR permitirá una estratificación para mejorar el pronóstico y el tratamiento.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: ácido deoxiribonucleico

CCR: cáncer colorrectal

CHRPE: hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina

CIN: inestabilidad cromosomal

CIMP: fenotipo metilador de islotes CpG

CU: colitis ulcerosa

ED: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

HNPCC: cáncer colorrectal hereditario no poliposo

MAP: poliposis adenomatosa asociada a MUTYH

MSI: inestabilidad microsatelital

MSS: microsatélites estables

PAF: poliposis adenomatosa familiar

7. REFERENCIAS

Abraham, S C., Nobukawa, B., Giardiello, F. M., et al. (2000) 'Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations.', *The American journal of pathology*, 157(3), pp. 747-754. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64588-9.

Ahuja, N., Mohan, A. L., Li, Q., et al. (1997) 'Association between CpG island methylation and microsatellite instability

- in colorectal cancer.’ *Cancer research*. United States, 57(16), pp. 3370–3374.
- Al-Tassan, N., Chmiel, N. H., Maynard, J., et al. (2002) ‘Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors.’, *Nature genetics*, 30(2), pp. 227–232. doi: 10.1038/ng828.
- Alvarez, K., Alvarez, C., Domínguez, M. and Carvallo, P. (2018) *Screening for Hereditary Cancer in Latin America, Genomic Medicine in Emerging Economies*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-811531-2/00003-5.
- Álvarez, K., de la Fuente, M., Orellana, P., et al. (2012) ‘Mutación homocigota en la línea germinal del gen MUTYH en una paciente chilena con poliposis adenomatosa familiar’, *Revista médica de Chile*. scieloc , pp. 1457–1463.
- Álvarez, K., Orellana, P., De la Fuente, M., et al (2020) ‘Spectrum and Frequency of Tumors, Cancer Risk and Survival in Chilean Families with Lynch Syndrome: Experience of the Implementation of a Registry.’, *Journal of clinical medicine*. Switzerland, 9(6). doi: 10.3390/jcm9061861.
- Alvarez, K., Orellana, P., Villarroel, C., et al (2017) ‘EGFR pathway subgroups in Chilean colorectal cancer patients, detected by mutational and expression profiles, associated to different clinicopathological features.’, *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. United States, 39(9), p. 1010428317724517. doi: 10.1177/1010428317724517.
- Amado, R. G., Wolf, M., Peeters, M., et al. (2008) ‘Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer.’, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. United States, 26(10), pp. 1626–1634. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
- Ang, P. W., Loh, M., Liem, N., et al (2010) ‘Comprehensive profiling of DNA methylation in colorectal cancer reveals subgroups with distinct clinicopathological and molecular features.’, *BMC cancer*, 10, p. 227. doi: 10.1186/1471-2407-10-227.
- Aretz, S., Stienen, D., Uhlhaas, S., et al. (2005) ‘Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis.’, *Journal of medical genetics*. England, pp. 185–192. doi: 10.1136/jmg.2004.022822.
- Arvanitis, M. L., Jagelman, D. G., Fazio, V. W., et al. (1990) ‘Mortality in patients with familial adenomatous polyposis.’, *Diseases of the colon and rectum*. United States, 33(8), pp. 639–642. doi: 10.1007/BF02150736.
- Barbacid, M. (1987) ‘ras genes.’, *Annual review of biochemistry*. United States, 56, pp. 779–827. doi: 10.1146/annurev.bi.56.070187.004023.
- Bardelli, A., Cahill, D. P., Lederer, G., et al. (2001) ‘Carcinogen-specific induction of genetic instability’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001/04/10. The National Academy of Sciences, 98(10), pp. 5770–5775. doi: 10.1073/pnas.081082898.
- Baylin, S. B. and Jones, P. A. (2011) ‘A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications.’, *Nature reviews. Cancer*, 11(10), pp. 726–734. doi: 10.1038/nrc3130.
- Bertario, L., Presciuttini, S., Sala, P., et al (1994) ‘Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee.’, *Seminars in surgical oncology*. United States, 10(3), pp. 225–234. doi: 10.1002/ssu.2980100311.
- Bertario, L., Russo, A., Sala, P., et al. (2003) ‘Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis’, *Journal of Clinical Oncology*, 21(9), pp. 1698–1707. doi: 10.1200/JCO.2003.09.118.
- Bisgaard, M. L. and Bülow, S. (2006) ‘Familial adenomatous polyposis (FAP): Genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts’, *American Journal of Medical Genetics*, 140 A(3), pp. 200–204. doi: 10.1002/ajmg.a.31010.
- Boland, C. R. and Goel, A. (2005) ‘Somatic evolution of cancer cells.’, *Seminars in cancer biology*. England, 15(6), pp. 436–450. doi: 10.1016/j.semcan.2005.06.001.
- Boland, C. R., Thibodeau, S. N., Hamilton, S. R., et al (1998) ‘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’, in *Cancer Research*, pp. 5248–5257.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) ‘Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.’, *C.A: a cancer journal for clinicians*. United States, 68(6), pp. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Brenner, H., Kloor, M. and Pox, C. P. (2014) ‘Colorectal cancer.’, *Lancet (London, England)*. England, 383(9927), pp. 1490–1502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
- Bronner, C. E., Baker, S. M., Morrison, P. T., et al. (1994) ‘Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer.’, *Nature*. England, 368(6468), pp. 258–261. doi: 10.1038/368258a0.
- Carragher, L. A. S., Snell, K. R., Giblett, S. M., et al. (2010) ‘V600EBraf induces gastrointestinal crypt senescence and promotes tumour progression through enhanced CpG methylation of p16INK4a.’, *EMBO molecular medicine*, 2(11), pp. 458–471. doi: 10.1002/emmm.201000099.
- Caspari, R., Friedl, W., Mandl, M., et al. (1994) ‘Familial adenomatous polyposis: Mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer’, *Lancet*, 343(8898), pp. 629–632. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92634-4.

- Caspari, R., Olschwang, S., Friedl, W., et al. (1995) 'Familial adenomatous polyposis: Desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (chrpe) associated with APC mutations beyond codon 1444', *Human Molecular Genetics*, 4(3), pp. 337–340. doi: 10.1093/hmg/4.3.337.
- Castillo, A., Morse, H. C., Godfrey, V. L., et al. (2007) 'Overexpression of β -catenin Causes Genomic Instability and Tumor Formation in Mice', *Cancer Research*, 67(21), p. 10138 LP-10147. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0326.
- Cheadle, J. P. and Sampson, J. R. (2003) 'Exposing the MYH about base excision repair and human inherited disease.', *Human molecular genetics*, 12 Spec No(2), pp. R159-65. doi: 10.1093/hmg/ddg259.
- Church, J., Berk, T., Boman, B. M., et al. (2005) 'Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease.', *Diseases of the colon and rectum*. United States, 48(8), pp. 1528–1534. doi: 10.1007/s10350-005-0018-8.
- Clark, S. K. and Phillips, R. K. (1996) 'Desmoids in familial adenomatous polyposis.', *The British journal of surgery*. England, 83(11), pp. 1494–1504. doi: 10.1002/bjs.1800831105.
- Cruz-Bustillo, D., Villasana, L., Llorente, F., et al. (2002) 'Preliminary results of the molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis in Cuban families', *International Journal of Colorectal Disease*, 17(5), pp. 344–347. doi: 10.1007/s00384-001-0385-0.
- Cruz-Correa, M., Diaz-Algorri, Y., Mendez, V., et al. (2013) 'Clinical characterization and mutation spectrum in Hispanic families with adenomatous polyposis syndromes', *Familial Cancer*, 12(3), pp. 555–562. doi: 10.1007/s10689-013-9617-z.
- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., et al. (2002) 'Mutations of the BRAF gene in human cancer.', *Nature*. England, 417(6892), pp. 949–954. doi: 10.1038/nature00766.
- Domingo, E., Laiho, P., Ollikainen, M., et al. (2004) 'BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing.', *Journal of medical genetics*, 41(9), pp. 664–668. doi: 10.1136/jmg.2004.020651.
- Dominguez-Valentin, M., Therkildsen, C., Da Silva, S. and Nilbert, M. (2015) 'Familial colorectal cancer type X: genetic profiles and phenotypic features', *Modern Pathology*, 28(1), pp. 30–36. doi: 10.1038/modpathol.2014.49.
- Duesberg, P., Fabarius, A. and Hehlmann, R. (2004) 'Aneuploidy, the primary cause of the multilateral genomic instability of neoplastic and preneoplastic cells.', *IUBMB life*. England, 56(2), pp. 65–81. doi: 10.1080/15216540410001667902.
- Eaden, J. A. (2001) 'The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis', *Gut*, 48(4), pp. 526–535. doi: 10.1136/gut.48.4.526.
- Engelhardt, M., Drullinsky, P., Guillem, J. and Moore, M. A. (1997) 'Telomerase and telomere length in the development and progression of premalignant lesions to colorectal cancer.', *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. United States, 3(11), pp. 1931–1941.
- Fang, M., Ou, J., Hutchinson, L. and Green, M. R. (2014) 'The BRAF oncoprotein functions through the transcriptional repressor MAFK to mediate the CpG Island Methylator phenotype.', *Molecular cell*, 55(6), pp. 904–915. doi: 10.1016/j.molcel.2014.08.010.
- Farraye, F. A., Odze, R. D., Eaden, J. and Itzkowitz, S. H. (2010) 'AGA Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease', *Gastroenterology*, 138(2), pp. 738–745. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.037.
- Fearnhead, N. S., Britton, M. P., Bodmer, W. F., Hospital, J. R. and Ox, O. (2001) 'The ABC of APC.', *Human molecular genetics*, 10(7), pp. 721–33. doi: 10.1093/hmg/10.7.721.
- Fearon, E. R. and Vogelstein, B. (1990) 'A genetic model for colorectal tumorigenesis.', *Cell*, 61(5), pp. 759–767. doi: 10.1016/0092-8674(90)90186-1.
- Findeisen, P., Kloor, M., Merx, S., et al. (2005) 'T25 repeat in the 3' untranslated region of the CASP2 gene: a sensitive and specific marker for microsatellite instability in colorectal cancer.', *Cancer research*. United States, 65(18), pp. 8072–8078. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4146.
- Fishel, R., Lescoe, M. K., Rao, M. R., et al. (1993) 'The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer.', *Cell*. United States, 75(5), pp. 1027–1038. doi: 10.1016/0092-8674(93)90546-3.
- Forbes, S. A., Bhamra, G., Bamford, S., et al. (2008) 'The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC).', *Current protocols in human genetics*, Chapter 10, p. Unit 10.11. doi: 10.1002/0471142905.hg1011s57.
- Friedl, W. and Aretz, S. (2005) 'Familial adenomatous polyposis: experience from a study of 1164 unrelated german polyposis patients.', *Hereditary cancer in clinical practice*, 3(3), pp. 95–114. doi: 10.1186/1897-4287-3-3-95.
- Friedl, W., Caspari, R., Sengteller, M., et al. (2001) 'Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families.', *Gut*, 48(4), pp. 515–521. doi: 10.1136/gut.48.4.515.
- Friedl, W., Meuschel, S., Caspari, R., et al. (1996) 'Attenuated familial adenomatous polyposis due to a mutation in the 3' part of the APC gene. A clue for understanding the function of the APC protein', *Human Genetics*, 97(5), pp. 579–584. doi: 10.1007/s004390050098.
- Galiatsatos, P. and Foulkes, W. D. (2006) 'Familial adenomatous polyposis.', *The American journal of gastroenterology*, 101(2), pp. 385–98. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x.

- Ganem, N. J., Godinho, S. A. and Pellman, D. (2009) 'A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability.', *Nature*, 460(7252), pp. 278–282. doi: 10.1038/nature08136.
- Gertler, R., Rosenberg, R., Stricker, D., et al. (2004) 'Telomere length and human telomerase reverse transcriptase expression as markers for progression and prognosis of colorectal carcinoma.', *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. United States, 22(10), pp. 1807–1814. doi: 10.1200/JCO.2004.09.160.
- Giardiello, F. M., Allen, J. I., Axilbund, J. E., et al. (2014) 'Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: A consensus statement by the us multi-society task force on colorectal cancer', *Gastroenterology*, 147(2), pp. 502–526. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.001.
- Giardiello, F. M., Krush, A. J., Petersen, G. M., et al. (1994) 'Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation.', *Gastroenterology*. United States, 106(6), pp. 1542–1547. doi: 10.1016/0016-5085(94)90408-1.
- Grant, B. D., Hemmer, W., Tsigelny, I., et al. (1998) 'Kinetic analyses of mutations in the glycine-rich loop of cAMP-dependent protein kinase.', *Biochemistry*. United States, 37(21), pp. 7708–7715. doi: 10.1021/bi972987w.
- Gudbjartsson, D. F., Helgason, H., Gudjonsson, S. A., et al. (2015) 'Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population.', *Nature genetics*. United States, 47(5), pp. 435–444. doi: 10.1038/ng.3247.
- Hampel, H., Frankel, W., Panescu, J., et al. (2006) 'Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients', *Cancer Research*, 66(15), pp. 7810–7817. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1114.
- Hemmer, W., McGlone, M., Tsigelny, I. and Taylor, S. S. (1997) 'Role of the glycine triad in the ATP-binding site of cAMP-dependent protein kinase.', *The Journal of biological chemistry*. United States, 272(27), pp. 16946–16954. doi: 10.1074/jbc.272.27.16946.
- Hughes, L. A. E., Khalid-de Bakker, C. A. J., Smits, K. M., et al. (2012) 'The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer: progress and problems.', *Biochimica et biophysica acta*. Netherlands, 1825(1), pp. 77–85. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.10.005.
- Hussain, S. P., Amstad, P., Raja, K., A et al. (2000). 'Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease.', *Cancer research*, 60(13), pp. 3333–7.
- Issa, J.-P. (2004) 'CpG island methylator phenotype in cancer.', *Nature reviews. Cancer*. England, pp. 988–993. doi: 10.1038/nrc1507.
- Jaiswal, B. S., Janakiraman, V., Kljavin, N. M., et al. (2009) 'Somatic mutations in p85alpha promote tumorigenesis through class IA PI3K activation.', *Cancer cell*. United States, 16(6), pp. 463–474. doi: 10.1016/j.ccr.2009.10.016.
- Jung, B. H., Beck, S. E., Cabral, J., et al. (2007) 'Activin type 2 receptor restoration in MSI-H colon cancer suppresses growth and enhances migration with activin.', *Gastroenterology*, 132(2), pp. 633–644. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.018.
- Jung, B., Smith, E. J., Doctolero, R. T., et al. (2006) 'Influence of target gene mutations on survival, stage and histology in sporadic microsatellite unstable colon cancers.', *International journal of cancer*, 118(10), pp. 2509–2513. doi: 10.1002/ijc.21710.
- Kakar, S., Burgart, L. J., Thibodeau, S. N., et al. (2003) 'Frequency of loss of hMLH1 expression in colorectal carcinoma increases with advancing age.', *Cancer*. United States, 97(6), pp. 1421–1427. doi: 10.1002/cncr.11206.
- Kameyama, H., Nagahashi, M., Shimada, Y., et al. (2018) 'Genomic characterization of colitis-associated colorectal cancer', *World Journal of Surgical Oncology*, 16(1), p. 121. doi: 10.1186/s12957-018-1428-0.
- Katayama, S., Shiota, G., Oshimura, M. and Kawasaki, H. (1999) 'Clinical usefulness of telomerase activity and telomere length in the preoperative diagnosis of gastric and colorectal cancer', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 125(7), pp. 405–410. doi: 10.1007/s004320050294.
- Knudson Jr, A. G. (1971) 'Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(4), pp. 820–823. doi: 10.1073/pnas.68.4.820.
- Kusugami, K., Fukatsu, A., Tanimoto, M., et al. (1995) 'Elevation of interleukin-6 in inflammatory bowel disease is macrophage- and epithelial cell-dependent', *Digestive Diseases and Sciences*, 40(5), pp. 949–959. doi: 10.1007/BF02064182.
- De La Fuente, M. K., Alvarez, K. P., et al. (2007) 'Mutational screening of the APC gene in Chilean families with familial adenomatous polyposis: Nine novel truncating mutations', *Diseases of the Colon and Rectum*, 50(12), pp. 2142–2148. doi: 10.1007/s10350-007-9044-z.
- Landskron, G., De La Fuente, M., Thuwajit, P., et al. (2014) 'Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment', *Journal of Immunology Research*, p. 149185. doi: 10.1155/2014/149185.
- Lao, V. V. and Grady, W. M. (2011) 'Epigenetics and colorectal cancer.', *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 8(12), pp. 686–700. doi: 10.1038/nrgastro.2011.173.
- Lièvre, A., Bachet, J.-B., Boige, V., et al (2008) 'KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab.', *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. United States, 26(3), pp. 374–379. doi: 10.1200/JCO.2007.12.5906.

- Lièvre, A., Bachet, J.-B., Le Corre, D., et al. (2006) 'KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer.', *Cancer research*. United States, 66(8), pp. 3992–3995. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0191.
- Lipson, D., Capelletti, M., Yelensky, R., et al. (2012) 'Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies', *Nature Medicine*, pp. 382–384. doi: 10.1038/nm.2673.
- Malik, T. A. (2015) 'Inflammatory Bowel Disease', *Surgical Clinics of North America*, 95(6), pp. 1105–1122. doi: 10.1016/j.suc.2015.07.006.
- Markowitz, S., Wang, J., Myeroff, L., et al. (1995) 'Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability.', *Science (New York, N.Y.)*. United States, 268(5215), pp. 1336–1338. doi: 10.1126/science.7761852.
- Merg, A., Lynch, H. T., Lynch, J. F. and Howe, J. R. (2005a) 'Hereditary colon cancer--part I.', *Current problems in surgery*. United States, 42(4), pp. 195–256. doi: 10.1067/j.cpsurg.2005.01.004.
- Merg, A., Lynch, H. T., Lynch, J. F. and Howe, J. R. (2005b) 'Hereditary colorectal cancer-part II.', *Current problems in surgery*. United States, 42(5), pp. 267–333. doi: 10.1067/j.cpsurg.2005.02.003.
- Miyaki, M., Konishi, M., Tanaka, K., et al. (1997) 'Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer.', *Nature genetics*. United States, pp. 271–272. doi: 10.1038/ng1197-271.
- Moller, P., Seppala, T., Bernstein, I., et al. (2017) 'Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database.', *Gut*. England, 66(9), pp. 1657–1664. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311403.
- Moller, P., Seppala, T. T., Bernstein, I., et al. (2017) 'Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database.', *Gut*. England. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314057.
- Moroni, M., Veronese, S., Benvenuti, S., et al. (2005) 'Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study', *Lancet Oncol*, 6(5), pp. 279–286. doi: S1470-2045(05)70102-9 [pii]10.1016/S1470-2045(05)70102-9.
- Murata, M., Thanan, R., Ma, N. and Kawanishi, S. (2012) 'Role of nitrate and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis.', *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2012(Figure 1), p. 623019. doi: 10.1155/2012/623019.
- Nagase, H., Miyoshi, Y., Horii, A., et al. (1992) 'Correlation between the Location of Germ-Line Mutations in the APC Gene and the Number of Colorectal Polyps in Familial Adenomatous Polyposis Patients', *Cancer Research*, 52(14), pp. 4055–4057.
- O'Brien, M. J., Yang, S., Mack, C., et al. (2006) 'Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points.', *The American journal of surgical pathology*. United States, 30(12), pp. 1491–1501. doi: 10.1097/01.pas.0000213313.36306.85.
- Ogino, S., Nosh, K., Kirkner, G. J., et al. (2009) 'PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer.', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(9), pp. 1477–1484. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6544.
- Ohtsubo, T. (2000) 'Identification of human MutY homolog (hMYH) as a repair enzyme for 2-hydroxyadenine in DNA and detection of multiple forms of hMYH located in nuclei and mitochondria', *Nucleic Acids Research*, 28(6), pp. 1355–1364. doi: 10.1093/nar/28.6.1355.
- Oka, S. and Nakabeppu, Y. (2011) 'DNA glycosylase encoded by MUTYH functions as a molecular switch for programmed cell death under oxidative stress to suppress tumorigenesis', *Cancer Science*, pp. 677–682. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01869.x.
- Oliveira, C., Pinto, M., Duval, A., et al. (2003) 'BRAF mutations characterize colon but not gastric cancer with mismatch repair deficiency.', *Oncogene*. England, 22(57), pp. 9192–9196. doi: 10.1038/sj.onc.1207061.
- Olsen, T., Goll, R., Cui, G., et al. (2007) 'Tissue levels of tumor necrosis factor-alpha correlates with grade of inflammation in untreated ulcerative colitis', *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42(11), pp. 1312–1320. doi: 10.1080/00365520701409035.
- Peeters, M., Oliner, K. S., Parker, A., et al (2013) 'Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer', *Clinical Cancer Research*. United States, 19(7), pp. 1902–1912. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1913.
- Perrone, F., Lampis, A., Orsenigo, M., et al. (2009) 'PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients.', *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. England, 20(1), pp. 84–90. doi: 10.1093/annonc/mdn541.
- Philp, A. J., Campbell, I. G., Leet, C., et al (2001) 'The phosphatidylinositol 3'-kinase p85α gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors', *Cancer Research*, 61(20), pp. 7426–7429.
- Pilleron, S., Sarfati, D., Janssen-Heijnen, M., et al (2019) 'Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study.', *International journal of cancer*. United States, 144(1), pp. 49–58. doi: 10.1002/ijc.31664.

- Pino, M. S. and Chung, D. C. (2010) 'The chromosomal instability pathway in colon cancer.', *Gastroenterology*, 138(6), pp. 2059–2072. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.065.
- De Queiroz Rossanese, L. B., De Lima Marson, F. A., Ribeiro, J. D., Coy, C. S. R. and Bertuzzo, C. S. (2013) 'APC germline mutations in families with familial adenomatous polyposis', *Oncology Reports*, 30(5), pp. 2081–2088. doi: 10.3892/or.2013.2681.
- Ricker, C., Ault, G., El-Khoureyi, A., et al. (2010) 'Familial Adenomatous Polyposis (FAP) in 9 Hispanic women', *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. BioMed Central, 8(Suppl 1), pp. P18–P18. doi: 10.1186/1897-4287-8-S1-P18.
- Rodriguez-Bigas, M. A., Boland, C. R., Hamilton, S. R., et al. (1997) 'A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines.', *Journal of the National Cancer Institute*. United States, pp. 1758–1762.
- Roessner, A., Kuester, D., Malfrather, P. and Schneider-Stock, R. (2008) 'Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis', *Pathology - Research and Practice*, 204(7), pp. 511–524. doi: 10.1016/j.prp.2008.04.011.
- De Roock, W., Piessevaux, H., De Schutter, J., et al. (2008) 'KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab.', *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. England, 19(3), pp. 508–515. doi: 10.1093/annonc/mdm496.
- De Rosa, M., Dourisboure, R. J., Morelli, G., et al. (2004) 'First genotype characterization of Argentinean FAP patients: identification of 14 novel APC mutations.', *Human mutation*, 23(5), pp. 523–4. doi: 10.1002/humu.9237.
- Sampson, J. R., Dolwani, S., Jones, S., et al. (2003) 'Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH', *Lancet*, 362(9377), pp. 39–41. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13805-6.
- Seril, D. N. (2003) 'Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models', *Carcinogenesis*, 24(3), pp. 353–362. doi: 10.1093/carcin/24.3.353.
- Shen, L., Toyota, M., Kondo, Y., et al (2007) 'Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. United States, 104(47), pp. 18654–18659. doi: 10.1073/pnas.0704652104.
- Da Silva, F. C., Wernhoff, P., Dominguez-Barrera, C. and Dominguez-Valentin, M. (2016) 'Update on hereditary colorectal cancer', *Anticancer Research*, pp. 4399–4406. doi: 10.21873/anticancer.10983.
- Sinicrope, F. A., Rego, R. L., Halling, K. C., et al. (2006) 'Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients.', *Gastroenterology*. United States, 131(3), pp. 729–737. doi: 10.1053/j.gastro.2006.06.005.
- Sjursen, W., Haukanes, B. I., Grindedal, E. M., et al. (2010) 'Current clinical criteria for Lynch syndrome are not sensitive enough to identify MSH6 mutation carriers', *J Med Genet*, 47(9), pp. 579–585. doi: 10.1136/jmg.2010.077677.
- Spirio, L., Olschwang, S., Groden, J., et al. (1993) 'Alleles of the APC gene: An attenuated form of familial polyposis', *Cell*, 75(5), pp. 951–957. doi: 10.1016/0092-8674(93)90538-2.
- Stolte, M., Vieth, M. and Ebert, M. P. (2003) 'High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: clinically relevant or not?', *European journal of gastroenterology & hepatology*. England, 15(11), pp. 1153–1156. doi: 10.1097/00042737-200311000-00001.
- Syngal, S., Brand, R. E., Church, J. M., et al. (2015) 'ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes', *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 110(2). Available at: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/02000/ACG_Clinical_Guideline_Genetic_Testing_and.8.aspx.
- Theodoratou, E., Campbell, H., Tenesa, A., et al (2010) 'A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants.', *British journal of cancer*, 103(12), pp. 1875–84. doi: 10.1038/sj.bjc.6605966.
- Thibodeau, S. N., Bren, G. and Schaid, D. (1993) 'Microsatellite instability in cancer of the proximal colon.', *Science (New York, N.Y.)*. United States, 260(5109), pp. 816–819. doi: 10.1126/science.8484122.
- Tiwari, A. K., Roy, H. K. and Lynch, H. T. (2016) 'Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives.', *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 109(3), pp. 151–8. doi: 10.1093/qjmed/hcv137.
- Torrezan, G. T., da Silva, F. C. C., Santos, E. M. M., et al (2013) 'Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype-phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients.', *Orphanet journal of rare diseases*, 8, p. 54. doi: 10.1186/1750-1172-8-54.
- Toyota, M., Ahuja, N., Ohe-Toyota, M., et al (1999) 'CpG island methylator phenotype in colorectal cancer', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(15), pp. 8681–8686. doi: 10.1073/pnas.96.15.8681.
- Tran, B., Kopetz, S., Tie, J., et al. (2011) 'Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer.', *Cancer*, 117(20), pp. 4623–4632. doi: 10.1002/cncr.26086.
- Umar, A., Boland, C. R., Terdiman, J. P., et al. (2004) 'Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability.', *Journal of the National Cancer Institute*, 96(4), pp. 261–8. doi:

10.1093/jnci/djh034.

Della Valle, A., Rossi, B. M., Palmero, E. I., et al (2019) 'A snapshot of current genetic testing in Lynch syndrome: The results of a representative survey of 33 Latin American existing centres/registries.', *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. England, 119, pp. 112–121. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.017.

Vasen, H. F. A., Blanco, I., Aktan-Collan, K., et al. (2013) 'Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts.', *Gut*. England, 62(6), pp. 812–823. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304356.

Vasen, H. F. A., Watson, P., Mecklin, J. P. and Lynch, H. T. (1999) 'New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC', in *Gastroenterology*, pp. 1453–1456. doi: 10.1016/S0016-5085(99)70510-X.

Vasen, H. F., van der Lijft, R. B., Slors, J. F., et al. (1996) 'Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis.', *Lancet (London, England)*. England, 348(9025), pp. 433–435. doi: 10.1016/s0140-6736(96)01340-2.

Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Khan, P. M. and Lynch, H. T. (1991) 'The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC).', *Diseases of the colon and rectum*. United States, pp. 424–425.

Veigl, M. L., Kasturi, L., Olechnowicz, J., Ma, et al. (1998) 'Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(15), pp. 8698–8702. doi: 10.1073/pnas.95.15.8698.

Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., et al. (1988) 'Genetic alterations during colorectal-tumor development.', *The New England journal of medicine*. United States, 319(9), pp. 525–532. doi: 10.1056/NEJM198809013190901.

Wagner, A., van Kessel, I., Kriege, M. G., et al. (2005) 'Long term follow-up of HNPCC gene mutation carriers: compliance with screening and satisfaction with counseling and screening procedures.', *Familial cancer*. Netherlands, 4(4), pp. 295–300. doi: 10.1007/s10689-005-0658-9.

Ward, R., Meagher, A., Tomlinson, I., et al. (2001) 'Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer.', *Gut*, 48(6), pp. 821–829. doi: 10.1136/gut.48.6.821.

Weisenberger, D. J., Siegmund, K. D., Campan, M., et al. (2006) 'CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer.', *Nature genetics*. United States, 38(7), pp. 787–793. doi: 10.1038/ng1834.

Wells, K. and Wise, P. E. (2017) 'Hereditary Colorectal Cancer

Syndromes.', *The Surgical clinics of North America*. United States, 97(3), pp. 605–625. doi: 10.1016/j.suc.2017.01.009.

Wielandt, A. M., Hurtado, C., Moreno C, M., et al. (2020) 'Characterization of Chilean patients with sporadic colorectal cancer according to the three main carcinogenic pathways: Microsatellite instability, CpG island methylator phenotype and Chromosomal instability.', *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. United States, 42(7), p. 1010428320938492. doi: 10.1177/1010428320938492.

Worthley, D. L., Walsh, M. D., Barker, M., et al. (2005) 'Familial mutations in PMS2 can cause autosomal dominant hereditary nonpolyposis colorectal cancer.', *Gastroenterology*. United States, 128(5), pp. 1431–1436. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.008.

WHO *Classification of Tumours Editorial Board. In: Digestive system Tumours. 1. 5.a edition. Lyon - Francia: International Agency for Research on Cancer: Serrated Polyposis, 2019 p 532-5344. http://publications.IARC.fr/579*

Zong, L., Abe, M., Ji, J., et al. (2016) 'Tracking the Correlation Between CpG Island Methylator Phenotype and Other Molecular Features and Clinicopathological Features in Human Colorectal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis.', *Clinical and translational gastroenterology*, 7(3), p. e151. doi: 10.1038/ctg.2016.14.

Maria Emilia Caro

Vanesa Mikolaitis

Giselle Romero Caimi

Introducción

Tradicionalmente las clasificaciones de los carcinomas en general se han basado en características clínicas y análisis morfológico de las biopsias. Sin embargo, en las últimas décadas, con el gran avance de la biología molecular, se ha profundizado el estudio de la clasificación molecular de los tumores generando información pronóstica, predictiva o ambas (biomarcador). Si bien la clasificación tumoral más estudiada es la de cáncer de mama, el cáncer de colon y recto ha tenido un gran avance. La revolución de la aplicación de estudios moleculares y genéticos para el diagnóstico y clasificación de patologías, se basa en la implicancia que esto puede tener en la correcta selección de tratamiento y seguimiento de los pacientes, pero también en sus familiares directos.

Diagnóstico

Una vez que se recibe una biopsia endoscópica o pieza quirúrgica de colon, lo primero que se realiza en el laboratorio de anatomía patológica es un estudio morfológico que permite diagnosticar inicialmente el subtipo tumoral a través de una tinción de Hematoxilina Eosina.

El adenocarcinoma es el tipo más común de cáncer de colon, explicando el 95-98% de los casos. Dos subtipos de adenocarcinoma son del anillo de

signet y mucinoso, que son nombrados por la manera que se ven las células debajo del microscopio. La presencia de células en anillo de signet, es típica del síndrome de Lynch, de colitis ulcerosa y del CCR de pacientes jóvenes.

El carcinoma de células escamosas es el tumor más frecuente de la unión anorrectal (80%), y se caracteriza por su extensión local y ganglionar, hallándose en un 30% afectación ganglionar abdominoperineal, y en un 20% afectación de ganglios inguinales. Las metástasis a distancia ocurren en un 10% de los pacientes¹.

Es necesario y fundamental recordar que para los estudios moleculares e inmunohistoquímicos las biopsias pequeñas deben fijarse en formol buffer, con un volumen de al menos 10 veces el tejido a fijar, a temperatura ambiente, y con un tiempo óptimo de fijación entre 6 y 48 hs. En piezas quirúrgicas la isquemia fría debe ser menor de 1 hora, y la fijación no debe superar las 72 hs. Sin estas consideraciones básicas de manejo de muestras, la aplicación de técnicas moleculares y de mayor complejidad, se dificulta.³

Mutaciones y marcadores moleculares

Dentro del origen de las mutaciones somáticas del cáncer de colon, se debe principalmente a la capacidad replicativa que tienen las células de la mucosa, la alta tasa de multiplicación celular

propicia la acumulación de mutaciones a lo largo del tiempo. También existe la influencia determinada por el componente hereditario y el componente medioambiental.

A diferencia de los marcadores morfológicos, los marcadores moleculares pueden ser utilizados para la detección y caracterización de genotipos a partir de células o tejidos en cualquier estadio fisiológico, facilitando así la aplicación de métodos tempranos de diagnóstico y tratamiento de patologías.²

Las pruebas moleculares para seleccionar terapias dirigidas y convencionales para pacientes con CCR han sido el foco de una serie de estudios recientes y se están convirtiendo en una práctica estándar para el tratamiento de estos pacientes. Aquellos marcadores moleculares que predicen la respuesta a una terapia específica o tratamiento se conocen como biomarcadores predictivos.²⁻⁴

Las recomendaciones actuales se apoyan en la guía realizada a través de la colaboración de cuatro sociedades: la Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP), el Colegio de Patólogos Americanos (CAP), la Asociación de Patología Molecular (AMP) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO).¹ Incluye diversos tipos de recomendaciones en cuanto a la evaluación de determinaciones moleculares. Las más representativas se describen a continuación.

EGFR:

Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR han sido las principales terapias dirigidas para el CCR que requieren el conocimiento del estado mutacional de los genes en la ruta como biomarcadores predictivos de respuesta a estas terapias.⁴⁻⁶ Las terapias con anticuerpos monoclonales que se dirigen al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se unen al dominio extracelular del receptor, bloqueando las vías de señalización del mismo. Los ensayos clínicos

demonstraron que los pacientes con CCR que portan mutaciones activadoras de *KRAS* que afectan a los codones 12 y 13 del exón 2 no se beneficiaron de la terapia con anticuerpos monoclonales anti-EGFR.⁴⁻⁶ Es por esto que los pacientes con CCR considerados para la terapia anti-EGFR (cetuximab, panitumumab, etc) deben realizarse pruebas mutacionales *RAS*.

El análisis mutacional debe incluir los codones *KRAS* y *NRAS* 12 y 13 del exón 2, 59 y 61 del exón 3, y 117 y 146 del exón 4 (*RAS* "expandido" o "extendido").¹ En este sentido, la evidencia actual indica que tanto cetuximab como panitumumab sólo deben prescribirse para pacientes con CCR metastásicos que no son mutados ("wild type") para todas las mutaciones activadoras de *RAS* conocidas.⁵

Están descritas otras mutaciones menos frecuentes en genes de las vías de señalización de EGFR que involucran a otros exones de *KRAS* y en *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* y *PTEN* que pueden afectar la respuesta del CCR a las terapias de anticuerpos anti-EGFR.

Las mutaciones de *PIK3CA* se observan en 10% a 18% de los pacientes con CCR, principalmente en los exones 9 y 20, y conducen a una activación constitutiva de la actividad enzimática p100a, lo que lleva a una mayor actividad de PI3K y una alta capacidad de transformación oncogénica. Sin embargo, las mutaciones de *KRAS* o *NRAS* y *PIK3CA* pueden detectarse alternativamente y, en algunos casos, simultáneamente en un solo CCR.⁶ (6 mutaciones *PIK3CA* se correlacionan positivamente con las mutaciones del exón 12 y 13 de *KRAS*).⁶ Varios meta-análisis y un análisis agrupado de datos de pacientes individuales han examinado el papel pronóstico de *PIK3CA* en pacientes con CCR en estadio IV, tanto en general como en la población *KRAS* no mutada (wild type). No hay pruebas suficientes para recomendar el análisis mutacional *PIK3CA* del tejido de CCR para

la selección de terapia fuera de un ensayo clínico. Algunos estudios retrospectivos han sugerido una mejor supervivencia con el uso de aspirina postoperatoria en pacientes cuyo CCR alberga una mutación *PIK3CA*.⁸

IMS (Inestabilidad Micro satelital)

Según las guías de NCCN (National comprehensive cancer network) se recomienda realizar el estudio de ISM (inestabilidad microsatelital) o MMR (miss match repair) a todo paciente con CCR.

El CCR tiene su origen tanto en factores genéticos como ambientales. El tumor hereditario más común relacionado con el carcinoma colorrectal es el Síndrome de Lynch, antes conocido como cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP), caracterizado por una mutación en la línea germinal en los genes involucrados en el sistema de reparación de la incorporación errónea de bases del ADN que pueden producirse durante la recombinación y replicación. Las características clínicas más importantes del síndrome de Lynch son el CCR de inicio temprano (22-74%) y varios cánceres extracolónicos como cáncer de endometrio (15% -71%), cáncer de ovario (4% -20%), cáncer gástrico (0.2% -13%), cáncer de intestino delgado (0.4% -12%) y cáncer urotelial (0.2% -25%).

Por lo tanto, los programas integrales de vigilancia del cáncer son obligatorios para mejorar el pronóstico de los pacientes con síndrome de Lynch mediante la prevención y detección temprana de tumores asociados.⁸

El sistema MMR es uno de los mecanismos implicados en la corrección de mutaciones que ocurren como resultado de la acción de mutágenos exógenos o endógenos o de la incorporación de bases desapareadas durante la replicación del ADN. Se denomina dMMR cuando es deficiente. Este

sistema requiere la acción conjunta de varias proteínas. En humanos los genes que codifican esas proteínas y en los que se han descrito mutaciones asociadas con Síndrome de Lynch incluyen *hMSH2*, *hMLH1*, *hMSH6*, y *hPMS2*. Los pacientes portadores de una mutación en uno de estos genes tienen una función de MMR fenotípicamente normal, pero una nueva mutación somática en el gen alterado producirá una pérdida de función en la reparación del ADN.

El análisis de la inestabilidad de microsatélites (IMS) es un método de cribado en pacientes con sospecha de Síndrome de Lynch. Los microsatélites son repeticiones en tándem de pequeñas secuencias de ADN de entre 1 y 6 bases de longitud repartidas a lo largo de todo el genoma. Generalmente varían en longitud entre distintos individuos debido a diferencias en el número de repeticiones en tándem en cada locus. La inestabilidad de microsatélites es un cambio en la longitud del microsatélite de un alelo debido a inserción o deleción de unidades de repetición causadas por un fallo en la replicación del ADN que no es corregido por el sistema de reparación de ADN. Por tanto, la presencia de IMS puede ser el reflejo de un defecto en los genes de reparación del ADN en el tumor (dMMR).

La IMS se puede observar además en aproximadamente un 15% de los casos de CCR esporádico. En estos casos la causa suele ser una falta de expresión de *MLH1* causada por hipermetilación de su promotor que conduce a una inactivación del gen. Si bien los datos no están validados clínicamente de forma definitiva, existen numerosos estudios que sugieren que los tumores de colon con IMS positiva difieren de los que no la tienen en términos de pronóstico y respuesta a diversos tratamientos, siendo en general de mejor pronóstico los tumores con IMS.

Se conoce que la alteración en el sistema MMR (dMMR) se produce a través de varios mecanismos: en CCR esporádico es causado con mayor

frecuencia por el silenciamiento epigenético a través de la metilación de CpG principalmente de *MLH1*, con pocos casos como resultado de la mutación somática de uno de los genes MMR. La alteración en el sistema de reparación ocurre en el 15% a 20% de todos los CCR, y de estos, aproximadamente tres cuartos se deben al silenciamiento epigenético de *MLH1*.¹⁰ En el síndrome de Lynch el desarrollo del CCR, el mecanismo subyacente suele ser una mutación de la línea germinal de uno de los cuatro genes de reparación (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) y, en aislados pacientes, una delección que involucra *EPCAM* (molécula de adhesión de células epiteliales), un gen adyacente a *MSH2*, que conduce a la inactivación epigenética del gen *MSH2*.

El estado del sistema de reparación de ADN (MMR) en el CCR puede tener valor predictivo en algunos entornos clínicos. Si bien la prueba para evaluar MMR se ha recomendado para todos los pacientes con CCR como prueba para descartar un posible síndrome de Lynch, no se han informado⁹ pautas para el uso de MMR como biomarcador predictivo de respuesta a la terapia. Sin embargo, datos recientes han demostrado la importancia de las pruebas de IMS como marcador de reparación deficiente (dMMR), para la selección de pacientes para inmunoterapia. Además, numerosos estudios establecieron el valor del estado de IMS como factor pronóstico en todas las etapas del CCR, independientemente de la edad.¹¹⁻¹²

Las pruebas para determinar alteraciones en el sistema MMR pueden realizarse mediante inmunohistoquímica para las cuatro proteínas (*MLH1*, *MSH2*, *PMS2* y *MSH6*) o mediante pruebas basadas en el ADN (genotipificación), como se analiza en detalle en un informe de Funkhouser et al.¹³ La detección inmunohistoquímica validada de proteínas MMR es un método confiable para identificar la pérdida de expresión de las proteínas individuales en secciones

de parafina de pacientes con CCR. Se consideran CCR con inestabilidad de microsatélites de alto nivel (MSI-H), a aquellos que presentan pérdida de la expresión nuclear de forma uniforme en todo el tumor de la proteína MMR determinada por inmunohistoquímica.¹⁴⁻¹⁵ Se han informado que casos raros de tumores IMS muestran tinción heterogénea.¹⁶ La pérdida de la expresión de la proteína MMR generalmente se correlaciona con IMS, particularmente para los tumores MSI-H y es indicativa de dMMR. Si *MSH2* o *MLH1* muestran pérdida de expresión debido a la pérdida de función, entonces sus parejas heterodímeras (*MSH6* y *PMS2*, respectivamente) tampoco se expresarán. Por el contrario, la inactivación de *MSH6* o *PMS2* da como resultado la pérdida de expresión de la proteína individual *MSH6* o *PMS2*, respectivamente sin afectar a las restantes.

Se puede observar una inmunorreactividad normal en hasta el 10% de los casos de MMR, por lo tanto, la prueba de ADN de IMS mediante genotipificación puede realizarse como prueba concurrente.¹⁷

Los datos emergentes indican que el estado de MMR puede tener un valor predictivo en algunos entornos, específicamente en pacientes con enfermedad avanzada que están siendo considerados para la terapia anti-PD-1/PD-L1.^{18,19}

Se ha demostrado que las alteraciones de varios genes críticos en el desarrollo y la progresión del CCR, como las mutaciones activadoras de dMMR y *BR4F*, afectan el pronóstico, según lo medido por varias métricas de progresión o supervivencia del tumor.¹ (Figura 1 – Algoritmo de aplicación de estudios moleculares).¹⁹

El algoritmo posible para un análisis completo podría ser: Identificar la expresión por inmunohistoquímica de las proteínas MMR en el tejido tumoral. Si las proteínas se identifican, se considera que el mecanismo de reparación esta

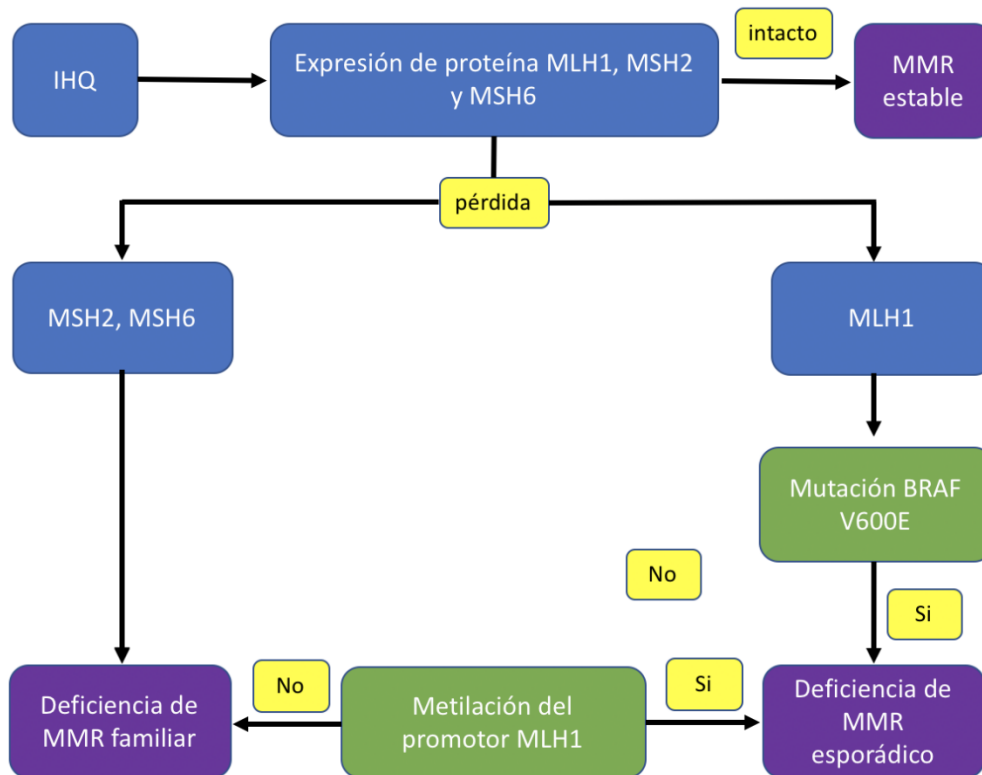


Figura 1 - Algoritmo de aplicación de estudios moleculares.¹⁹

intacto y en consecuencia el tejido tiene un mecanismo de reparación estable. En caso que haya pérdida de alguna de las proteínas, se considera que el mecanismo es inestable. En cáncer de colon lo más frecuente es la pérdida de MSH2 y MLH1. Cuando se pierde MSH2 y MSH6 podemos estar frente a un síndrome familiar y es necesario un estudio en la línea germinal. Cuando se ve una pérdida de MLH1 se debería estudiar la mutación de BRAF en la ubicación V600 y si la mutación está presente podemos estar presente a una deficiencia del mecanismo de reparación de ADN esporádico. En caso que no se verifique la mutación de BRAF, se debería evaluar la metilación del promotor de MLH1, si la metilación está alterada, estamos ante un caso esporádico. Si no se ve metilación del promotor del gen de MLH1, podríamos estar frente a un caso familiar, en tal caso se debería evaluar la línea germinal².

BRAF p. V600 [*BRAF* c.1799 (p.V600)]

Las mutaciones activadoras de *BRAF* ocurren en aproximadamente el 8% de los pacientes con CCR con enfermedad avanzada²⁰⁻²¹ y en aproximadamente el 14% de los pacientes con CCR localizado en los estadios II y III.²² Como tal, las mutaciones en *BRAF* constituyen un subconjunto sustancial de pacientes con CCR. Las preguntas clave relacionadas con las mutaciones *BRAF* son si los pacientes cuyos cánceres portan una mutación *BRAF* tienen un peor resultado en comparación con los tumores negativos a la mutación *BRAF* y si la presencia de una mutación predice el beneficio de la terapia anti-EGFR o la falta de ella.

Los pacientes con CCR que contiene una mutación *BRAF* tienen un peor resultado en comparación con los pacientes sin mutación. Los pacientes seleccionados para la prueba de mutación *BRAF*

incluyen pacientes con enfermedad metastásica, ya que estos pacientes tienen resultados particularmente pobres. Es importante conocer el estado de mutación de BRAFV600 del CCR de un paciente, ya que la terapia estándar no sería la adecuada para pacientes con enfermedad metastásica y mutación BRAF. Para estos pacientes, algunos estudios sugieren el uso de FOLFIRINOX [ácido folínico (leucovorina cálcica), 5-fluorouracilo, clorhidrato de irinotecán y oxaliplatino] como terapia de primera línea. Además, los datos de los primeros ensayos clínicos sugieren que la combinación de un inhibidor de BRAF más EGFR parece ser efectiva en esta población.²³⁻²⁴⁻²⁵ Los datos que respaldan las pruebas moleculares para las mutaciones BRAFV600 en CCR continúan surgiendo de los ensayos clínicos.

El análisis mutacional BRAF p. V600 debe realizarse en tumores dMMR con pérdida de MLH1 para evaluar el riesgo de síndrome de Lynch. La presencia de una mutación BRAF favorece fuertemente una patogénesis esporádica. La ausencia de mutación BRAF no excluye el riesgo de síndrome de Lynch.¹ Las mutaciones BRAF p. V600 rara vez ocurren en pacientes con dMMR basado en la línea germinal, pero se han reportado en hasta tres cuartos de aquellos con silenciamiento genético epigenético de MMR.¹

Por lo tanto, la prueba de mutaciones BRAF sirve como un medio para distinguir la línea germinal del dMMR epigenético, particularmente en aquellos casos en los que el dMMR es el resultado del silenciamiento epigenético de MLH1. Para los tumores con una mutación en BRAF y dMMR, se puede concluir que es menos probable que la base de su dMMR sea la línea germinal. En contraste, los tumores con dMMR en ausencia de una mutación BRAF pueden tener una base germinal o una base epigenética (hipermetilación del promotor del gen MLH1) y se pueden usar pruebas específicas para

evaluar la hipermetilación del promotor MLH1 para refinar aún más el riesgo de síndrome de Lynch antes de iniciar la prueba genética definitiva. La identificación de aquellos pacientes con dMMR basado en la línea germinal tiene claras implicaciones para los familiares del paciente. Aproximadamente tres cuartos de los CCR con IMS debido a la hipermetilación del promotor MLH1 también tendrán una mutación BRAF adquirida. La razón de esto aún no se comprende. Menos de un tercio de las personas con CCR dMMR /IMS no tienen hipermetilación del promotor MLH1 subyacente, sino que tiene una mutación en la línea germinal que afecta a cualquiera de los cuatro genes del sistema MMR mencionados anteriormente. Se dice que las personas con mutaciones de la línea germinal en los genes MMR tienen el síndrome de Lynch, un trastorno autosómico dominante que confiere mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal y otros tumores.²⁶

Los laboratorios y las agencias reguladoras se enfrentan a desafíos para proporcionar rápida y eficientemente nuevos resultados de pruebas para el tratamiento de pacientes con cáncer. Las pruebas de laboratorio de biomarcadores moleculares implican la selección de ensayos, el tipo de muestras a analizar, el momento de ordenar las pruebas y el tiempo de respuesta para los resultados de las pruebas. Los últimos años han demostrado que se pueden utilizar una gran cantidad de enfoques técnicos siempre que la especificidad y la sensibilidad de la prueba satisfagan las necesidades clínicas. Si bien los enfoques de prueba anteriores se centraron en uno o unos pocos objetivos de prueba, la necesidad actual de múltiples marcadores moleculares de muestras tumorales pequeñas, está conduciendo a un mayor uso de paneles genéticos como paneles génicos para secuenciación de última generación (NGS), que pueden analizar desde unos pocos hasta cientos de genes y amplicones con

puntos críticos mutacionales conocidos en cáncer.¹

Los tejidos de CCR metastásico o recurrente son las muestras preferidas para la prueba de biomarcadores predictivos del tratamiento y deben usarse si tales muestras están disponibles y son adecuadas. En su ausencia, el tejido tumoral primario es una alternativa aceptable y debe usarse.¹

En la práctica clínica, uno o más especímenes de CCR de un paciente pueden estar disponibles para pruebas moleculares durante el curso de la enfermedad. Estas muestras pueden incluir biopsias de diagnóstico inicial o muestras de resección quirúrgica del tumor primario y muestras de resección, biopsia o citología de tumor metastásico y/o recurrente. La discordancia entre las lesiones primarias y metastásicas puede atribuirse a una serie de mecanismos, incluida la heterogeneidad tumoral ya presente en el tumor primario, la evolución tumoral, donde se adquieren nuevas mutaciones y, en algunos casos, la presencia de primarios separados. Dado que la discordancia del estado mutacional entre las lesiones de CCR primarias y metastásicas o recurrentes puede ocurrir en varios casos, las muestras de los tejidos de CCR metastásicos o recurrentes son las preferidas para pruebas de biomarcadores predictivos de tratamiento. Sin embargo, si estas muestras no están disponibles, el tejido tumoral primario es una alternativa aceptable, dadas las altas tasas generales de concordancia por el estado de la mutación de los genes de la vía EGFR.¹

Se destaca la importancia de la evaluación histológica del tumor de CCR en muestras de parafina para que un patólogo verifique que la población de la muestra contenga células tumorales y así demarcar regiones para una macrodissección o microdissección potencial para enriquecer las células cancerosas que serán sometidas a las pruebas moleculares. Las muestras de biopsia y resección son igualmente aceptables, siempre que haya

suficientes células tumorales. Las muestras de citología pueden ser adecuadas para las pruebas, pero requerirán una validación adecuada. Cada laboratorio y cada técnica tiene que tener establecido el contenido mínimo de células tumorales en las muestras en función de las características de rendimiento de su ensayo validado para que las mismas sean suficientes.²⁶

Los laboratorios deben utilizar métodos de prueba de biomarcadores moleculares del CCR validados con características de rendimiento suficientes para el uso clínico previsto. La validación de las pruebas de biomarcadores moleculares de CCR debe seguir los estándares aceptados para las pruebas clínicas de diagnóstico molecular.

La validación clínica evalúa el método de prueba de biomarcadores moleculares a la luz de las características clínicas de la enfermedad o marcador que se está probando, para garantizar que la prueba sea "adecuada para el propósito". Los elementos de validación clínica incluyen sensibilidad analítica, especificidad analítica, sensibilidad clínica y especificidad clínica. Los datos para la validación clínica se pueden obtener de estudios realizados por el laboratorio, estudios informados en literatura revisada por pares u otras fuentes confiables.

Se debe considerar el procesamiento histológico o preanalítico y se deberán incluir procesos representativos en el conjunto de validación. Los tipos específicos de muestras también deben validarse adecuadamente. La mayoría del tejido utilizado en las pruebas de biomarcadores de CCR se deriva del tejido en parafina, en donde el ADN se fragmenta por el procedimiento y por eso los ensayos para este tipo de tejidos están diseñados para amplificar productos de menos de 200 pares de bases. Otras fuentes de tejido también deben validarse por separado si se ofrecen como pruebas clínicas, especialmente muestras basadas en citología. Se deben validar varias preparaciones

fijadoras de citología según lo utilizado por el laboratorio. Si se consideran ensayos sin células, estos deben validarse como una fuente separada. Es importante que las pruebas se limiten al carcinoma invasivo con exclusión de tejido celular adenomatoso y componentes celulares de tejido benigno de fondo tanto como sea posible.

Se recomienda que se realice una validación continua después de la validación inicial, con la verificación de mutaciones novedosas mediante secuenciación o PCR en tiempo real, según la capacidad del laboratorio y el límite de detección. Dependiendo de la tecnología empleada, los parámetros importantes (p. Ej., Frecuencia de alelos variantes, valores de umbral cíclicos, cobertura de alelos) deben ser monitoreados para la precisión entre corridas e intrarreducciones.

En cuanto al CCR, las muestras pueden variar desde grandes bloques de resección primaria con muchas células tumorales hasta pequeñas muestras de tumor primario o de biopsia hepática metastásica y también muestras de tumores post-neoadyuvancia con un porcentaje mínimo de tumor. Muchas de estas pruebas están ordenadas para la enfermedad metastásica, para lo cual solo se dispone de una pequeña muestra de biopsia o un muestreo citológico. Actualmente, el volumen de tejido y la accesibilidad están disminuyendo mientras aumentan las pruebas auxiliares (IHC y estudios moleculares). La capacidad de un ensayo para ser altamente sensible es importante si un laboratorio analiza muestras con baja carga tumoral. Se recomienda que un ensayo pueda identificar una mutación en una muestra que tenga como mínimo un 20% de células tumorales (frecuencia de alelo mutante del 10% suponiendo heterocigosidad). Con las nuevas tecnologías (NGS y PCR altamente sensibles), las mutaciones pueden ser identificables en muestras con tan solo 10% de tumor (frecuencia de alelo mutante de 5% suponiendo heterocigosidad y diploidía).

La validación postanalítica de los ensayos utilizados en las pruebas moleculares de CCR es extremadamente importante para la precisión de los informes y la atención adecuada del paciente. Hay varios documentos (por ejemplo, CLIA, CAP y CLSI) disponibles para ayudar en la validación adecuada, que deben consultarse para validar el estudio de acuerdo con las mejores prácticas de laboratorio.¹

Recientemente se ha despertado un gran interés por los biomarcadores moleculares predictivos no terapéuticos y/o predictivos de la terapia, como los probados en células tumorales (ctDNA). Esto se conoce como “biopsia líquida”.²⁷

Las pruebas de biopsia líquida usan suero o plasma y pueden usarse para controlar la recurrencia del tumor y la aparición de resistencia al tratamiento (pruebas de mutación *RAS*) asociada con la terapia anti-EGFR y la detección temprana potencial de cáncer en subpoblaciones definidas, como las de alto riesgo de CCR.

La naturaleza no invasiva de este enfoque (monitoreo a través de análisis de sangre) ofrece un gran potencial para uso clínico.²⁸ En ASCO 2020 se presentó un protocolo para el uso de Biopsia líquida en el seguimiento de pacientes con CCR. El protocolo establece que en primer lugar se debe establecer la firma genética del tumor del paciente, es decir, identificar todas las mutaciones presentes. En base a esto, luego se busca esa firma genética en células tumorales en sangre para evaluar la evolución del paciente. Este método presenta una sensibilidad de 79.1% y especificidad de 99%. La conclusión es que los análisis de ctDNA posoperatorios detectan pacientes con alto riesgo de recurrencia, con una especificidad cercana al 100%. La detección temprana de la Enfermedad mínima residual y la monitorización del ctDNA podrían orientar las decisiones de tratamiento. Se están realizando ensayos de intervención para evaluar el beneficio clínico del uso de ctDNA.³⁰

Una encuesta multinacional acerca del grado de conocimiento y comprensión de los pacientes sobre la terapia oncológica personalizada presentada en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO) de 2012 ha revelado que casi las tres cuartas partes de los pacientes de cáncer estarían dispuestos a retrasar el tratamiento dos semanas o más para beneficiarse de la terapia personalizada basada en biomarcadores.

“La mayor esperanza en Oncología es la medicina personalizada”, así quedó reconocido ya desde la reunión de la American Society of Clinical Oncology (ASCO 2009). En la selección de pacientes se obtendrá mayor beneficio del tratamiento, y evitar toxicidades innecesarias.

¿Qué es la medicina de precisión?

El concepto de medicina de precisión no es nuevo. Durante las últimas décadas, la oncología ha utilizado la información del tumor a nivel genético, proteico y ambiental para el diagnóstico y el tratamiento de las patologías. La medicina de precisión es la integración de los datos clínicos, anatomopatológicos y moleculares con el fin de prevenir, diagnosticar, pronosticar y tratar de la forma más adecuada una patología en un paciente específico.

El desarrollo de la secuenciación NGS ha supuesto una revolución en el abordaje del diagnóstico oncológico y ha proporcionado una información sobre la biología molecular tumoral más completa y accesible a la práctica clínica. Gracias al desarrollo de estas tecnologías acopladas al análisis bioinformático de datos, se puede identificar alteraciones patogénicas con una relación costo-efectividad muy superior a la de hace tan solo unos años.

Esta tecnología nos permite hoy en día, no solo aplicarse sobre el ADN tumoral, para genotipificar

un tumor, sino utilizarla en la búsqueda de mutaciones germinales para la detección precoz de cánceres hereditarios en un paciente, impactando no solo en la salud de este sino es su familia directa.

Secuenciación (NGS)

La NGS, surgió luego del proyecto genoma humano con el fin de reducir el costo y el tiempo de la secuenciación genómica. Básicamente, consiste en la secuenciación en paralelo y en una única reacción de un gran número de secuencias de ADN diferentes. Existen varios sistemas que se diferencian tanto en su tecnología de secuenciación como en la química de detección que utilizan.³¹

Uso de la secuenciación masiva y paneles multigenes en el diagnóstico del cáncer hereditario.

El uso de paneles multigenes, WES y WGS permiten añadir un cribado oportunista de genes de alta penetrancia con elevada utilidad clínica preventiva así como añadir también genes descritos asociados con predisposición hereditaria al cáncer de riesgo moderado, con la intención de aumentar el número de individuos y familias identificadas con predisposición hereditaria al cáncer³². Es importante tener en cuenta que el uso de estas estrategias aumenta de forma significativa el número de variantes de significado desconocido que pueden detectar, por lo que se deberá ser cuidadoso en el trabajo de interpretación y comunicación de los resultados, minimizando la incertidumbre que a menudo puede provocar su interpretación en los pacientes y médicos clínicos no especializados en genética.³³

El uso de paneles multigénicos, el WES o WGS propicia la identificación de individuos con variables patogénicas en más de un gen, conocido como MINAS (siglas en inglés de Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome),³⁴ que se está evaluando actualmente, y clínicamente supone

un gran desafío en el proceso de consejo genético y personalización del riesgo.³⁵ El desarrollo que se ha producido en los últimos años en el campo de la genómica ha contribuido a comprender tanto enfermedades hereditarias como neoplasias. Hoy en día, gracias al auge de la medicina de precisión, el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de gran parte de estas patologías está basado en la detección de alteraciones en el genoma. Las técnicas de secuenciación masiva del ADN o NGS, han sido un pilar fundamental para este tipo de avances. El perfeccionamiento de las tecnologías, la estandarización de las técnicas y la reducción progresiva de los costos han hecho que este tipo de herramientas sean utilizadas cada vez con mayor frecuencia.

Se llama asesoramiento genético al proceso por el cual se informa a los pacientes y familiares, la posibilidad de presentar y transmitir a las siguientes generaciones la predisposición genética a desarrollar determinada/s enfermedad/es. A su vez se informan potenciales medidas preventivas y de diagnóstico precoz disponibles para poder evaluar y ofrecer la posibilidad de realizar test genéticos. El consejo genético se desarrolla en varias fases por parte de un profesional calificado. Inicialmente se recogen los antecedentes personales y familiares confeccionando el árbol genealógico. A través de los datos obtenidos se determina el patrón de herencia presente en el grupo familiar y la presencia o no de síndromes hereditarios conocidos y se valorará el riesgo de enfermedad. Se ofrece el estudio genético si se considera apropiado, luego de analizar y explicar los beneficios y riesgos del mismo. Existen recomendaciones ampliamente difundidas sobre los estudios moleculares involucrados en cáncer hereditario que definen premisas para su realización y rigen su aplicabilidad. Según la Sociedad Americana de Oncología Clínica, los estudios genéticos deben ofrecerse cuando: existe una probabilidad significativa de hallar una mutación, el resultado del estudio puede ser

interpretado con fiabilidad, el resultado influye en el diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento del paciente y sus familiares.

La identificación de genes causales tanto en el cáncer esporádico como en el cáncer hereditario, la detección de mutaciones genéticas, la caracterización de los cambios epigenéticos y de la interacción de los genes, juegan hoy un papel importante en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta patología.

La determinación de mutaciones génicas deletéreas responsables de los casos de cánceres familiares y la implementación de pruebas genéticas predictivas, permiten optimizar el asesoramiento genético y la evaluación de riesgos y actuar a nivel de la prevención a partir del estudio de los procesos biológicos que subyacen a la enfermedad.

Los asesores genéticos son una parte esencial del equipo de evaluación del riesgo de cáncer hereditario, ya que ayudan al equipo médico a seleccionar la prueba más adecuada e interpretar los resultados. Los asesores genéticos obtienen una historia familiar extensa, asesoran a los pacientes sobre las pruebas disponibles y las posibles implicaciones de los resultados para ellos y sus familiares (asesoramiento previo a la prueba), explican a los pacientes las implicancias de los resultados del examen (asesoramiento posterior a la prueba) y ayudan a evaluar a los miembros de la familia en riesgo.

La expansión del conocimiento sobre las contribuciones genéticas al riesgo de cáncer y el advenimiento de paneles NGS para genes de susceptibilidad al cáncer hace que las pruebas genéticas sean más accesibles y apropiadas para considerar para un mayor número de individuos y familias. El uso de paneles multigénicos, WES y WGS en oncología tiene el potencial de expandir nuestro conocimiento sobre el espectro de cánceres y los riesgos adicionales para la salud asociados con

genes de susceptibilidad poco frecuentes de alta penetrancia y genes moderadamente penetrantes.

Ningún estudio genético-molecular para evaluación de un posible síndrome de cáncer hereditario, debería ser realizado sin la autorización escrita del paciente, explícitamente evidenciada en el "consentimiento informado".³⁶

NGS para cáncer de colon:

Síndrome de Lynch (SL)

El síndrome de Lynch es la causa más común de CCR hereditario y representa alrededor del 2% de los casos de CCR diagnosticados. Este se caracteriza no sólo por el desarrollo de CCR, sino también por el desarrollo de neoplasias malignas extracolónicas, incluyendo cánceres en el endometrio, ovarios, tracto gastrointestinal, y del tracto urinario.³⁷⁻³⁸

Este síndrome se transmite a través de un patrón autosómico dominante causado por mutaciones de la línea germinal en los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 de genes de reparación MMR, o en el gen de la molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM).³⁸⁻³⁹

La prevalencia de las mutaciones de cada gen que causan el SL es de aproximadamente 1/1000, por lo que la prevalencia total del SL puede ser de hasta 1/250, lo que hace que el SL sea probablemente la forma más común de predisposición al cáncer. Se han publicado recientes trabajos donde se recomienda la utilización de la estrategia de detección de inestabilidad microsatelital para todos los pacientes con cáncer colorrectal, no solo para pacientes con antecedentes familiares positivos, y la secuenciación posterior de NGS en casos negativos de metilación de MSI-H, BRAF V600E y MLH1.⁴⁰ Si bien el foco del capítulo es revisar el uso de la

tecnología NGS para los cánceres GI hereditarios, y con eso la vista está principalmente en las mutaciones de línea germinal, es importante destacar la importancia del uso de NGS también en tejido tumoral para la detección de mutaciones somáticas. En un amplio estudio realizado en pacientes de más de 150 instituciones, se vio que aproximadamente el 60% de los casos contenían mutaciones somáticas dobles en uno de los cinco genes de Lynch. Estos pacientes ya contaban con mutaciones de línea germinal, sin embargo, fueron las pruebas de mutaciones somáticas las que proporcionaron el diagnóstico final.⁴¹ Esta información es fundamental, no solo para el paciente sino para identificar a los miembros de la familia en riesgo.

Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) representa a menos del 1% de todos los CCR. Es una enfermedad autosómica dominante que se manifiesta principalmente con adenomas o pólipos en desarrollo en el colon o el recto. Es causada por las mutaciones de la línea germinal en el gen APC. Los pacientes con PAF generalmente se manifiestan con "cientos o incluso miles" de adenomas o pólipos en el colon o recto.⁴² Una variante es la PAF atenuada se caracteriza por 20 a 100 pólipos adenomatosos. Sin embargo, sin un diagnóstico clínico adecuado e intervenciones quirúrgicas oportunas, los adenomas colorrectales o pólipos aumentan gradualmente en tamaño y en números. La detección de CCR se justifica por la alta penetrancia de la enfermedad, ya que prácticamente todos los pacientes con PAF clásica desarrollarán un carcinoma a una edad promedio de 36 años. Las pruebas genéticas permiten llevar a cabo la detección más oportuna mediante la realización de exámenes colorrectales a portadores genéticos detectados mediante estudios moleculares. Sin embargo, cuando no se identifica

la mutación causal, todos los miembros de la familia en riesgo deben someterse a un examen colorrectal.

Mientras que la resección quirúrgica es el estándar de atención en pacientes con PAF clásica, la primera puede considerarse en algunos pacientes con PAF atenuada. La mayoría de los pacientes con PAF clásica deben someterse a cirugía entre los 15 y los 25 años.⁴³ Los pacientes con mutaciones en la "Región del Grupo de Mutación" desarrollan el mayor número de pólipos y tienen el mayor riesgo de cáncer colorrectal a una edad más temprana. Los pacientes con mutaciones en las regiones 5 o 3 o en el exón 9 pueden desarrollar PAF atenuada, donde el número de adenomas se reduce en comparación con la PAF. De hecho, algunos pacientes pueden no desarrollar adenomas y aún estar en riesgo de cáncer colorrectal.

Las mutaciones causales de FAP y AFAP son esencialmente todas truncadas o anuladas. Las verdaderas mutaciones missense pueden conferir un pequeño aumento del riesgo de pólipos, pero dos mutaciones (APC p.I1307K y E1317Q) confieren un grado modesto de riesgo debido a mecanismos especiales.

Es necesario el diagnóstico diferencial con otras poliposis adenomatosas, cuando ya se ha excluido a la PAF, por ejemplo las poliposis asociadas a MUTYH, poliposis asociadas a NTHL-1, o PPAP que están disponibles online en la base de datos "InSIGHT database".

Poliposis Juvenil (PJ)

La poliposis juvenil ocurre como resultado de mutaciones del gen *SMAD4* (también llamado gen *MADH4*) o el gen *BMPR1A*.⁴⁴⁻⁴⁵ Hasta el 60% de las personas con PJ clínicamente definido ahora muestran mutaciones de los genes *SMAD4* o *BMPR1A*.⁴⁴

Aproximadamente el 25% de los casos recién diagnosticados son esporádicos y, por lo tanto,

representan mutaciones nuevas o "de novo", mientras que el 75% tendrá antecedentes familiares.⁴⁶ El 14% de las mutaciones son deleciones grandes y el 10% son mutaciones promotoras.⁴⁴⁻⁴⁵ Ambos genes son supresores de tumores involucrados en la familia de señalización del factor de crecimiento tumoral β y afectan directa o indirectamente la inhibición del crecimiento celular y la apoptosis. La inactivación del gen bialélico se ha observado tanto en las células estromales como en las células epiteliales de pólipos.⁴⁷⁻⁴⁸

Las pruebas también son importantes para separar PJ de otras afecciones en las que se forman pólipos juveniles, especialmente síndrome de Cowden (CS) y síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (causada por mutaciones en el gen *PTEN*). Una vez que se identifica una mutación que causa la enfermedad en un paciente con PJ, otros miembros de la familia deben someterse a pruebas específicas de la mutación para determinar si la enfermedad está presente o ausente para que se pueda realizar la vigilancia adecuada.⁴⁹

Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

Es una enfermedad rara con herencia autosómica dominante, causada por una mutación germinal del gen *STK11/LKB1*, localizado en el cromosoma 19p13.3 (en el 80% de las familias afectadas). Consiste en la asociación de pólipos gastrointestinales múltiples de tipo hamartomatoso con pigmentación melánica de la mucosa bucal, labios, manos, pies y región perianal. Las lesiones polipoideas son de diferentes tamaños y se hallan difusamente distribuidos por todo el tracto digestivo, con predominio en el intestino delgado (60-90%) y colon (50-64%). Dada la distribución difusa de la poliposis, no está indicado tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en ocasiones es necesario efectuar una resección intestinal segmentaria debido a complicaciones asociadas a los pólipos, como sangrado crónico con anemia secundaria,

invaginación y obstrucción intestinal. En el SPJ existe una incidencia superior de cáncer en relación al observado en población general. De hecho, diferentes estudios han descrito un riesgo global de cáncer a lo largo de la vida de hasta el 93%, siendo los más frecuentes los cánceres de mama y colon, seguidos de páncreas, estómago, ovario y testículos.

Una vez confirmado por estudios moleculares la mutación causante o la sospecha clínica se aconseja iniciar el cribado en la infancia, enfocándose en la identificación de rasgos fenotípicos característicos, como la hiperpigmentación melánica. Se recomienda realizar una primera exploración gastrointestinal a los 8 años de edad, por medio de una endoscopia gastroduodenal, así como una cápsula endoscópica o un tránsito baritado. A partir de los 18 años de edad se aconseja la realización de colonoscopia, gastroduodenoscopia y tránsito baritado o cápsula endoscópica cada 2-3 años, así como examen ginecológico anual. A partir de los 25 años de edad se recomienda añadir la realización de una mamografía o resonancia magnética anual. Hasta el momento no existe evidencia que apoye medidas de cribado de cáncer de páncreas.

Síndrome de poliposis serrada

De acuerdo a los criterios de la OMS se define como: 1) 5 o más pólipos/lesiones serradas proximales al colon sigmoides, dos de ellos mayores a 10 mm de diámetro; 2) más de 20 pólipos/lesiones serradas de cualquier tamaño, distribuidos a lo largo del colon. El conteo incluye cualquier lesión serrada (pólipo hiperplásico, lesión serrada con o sin displasia, adenoma serrado tradicional, o inclasificable). El conteo es acumulativo. Aproximadamente el 50% de los CCR en pacientes con poliposis serrada tiene mutación de BRAF, < del 5% tiene mutación del KRAS y el 40% tiene deficiencia del MLH-1.

Por todo lo antes expuesto, los estudios moleculares constituyen una herramienta a partir de

la cual se obtiene información que impacta fuertemente sobre el individuo y su grupo familiar. Dichos estudios presentan los siguientes beneficios y desventajas. En cuanto a ventajas: mejora el manejo clínico (prevención de alto riesgo), apoya la toma de decisiones, posibilita identificar portadores y excluir no portadores, permite una prevención adecuada al grupo familiar, posibilita el conocimiento de la epidemiología local de la patología estudiada.⁴⁵

Como desventajas, se pueden producir trastornos emocionales, sensación de pérdida de privacidad, falso alivio en casos de estudios indeterminados o negativos, mayor incertidumbre ante la presencia de variantes, alteración de la dinámica familiar, miedo a la discriminación, costos que limitan su accesibilidad a todos los individuos.

Dentro de la utilidad clínica hay síndromes hereditarios como el CCR (asociado a poliposis o no) en los cuales el resultado del estudio es crucial para la toma de decisiones de manejo y prevención y estos conceptos influyen sin lugar a dudas en la decisión de realizar o no el estudio y deben ser discutidos con el paciente en cada caso.

La elaboración de una estrategia de prevención y contención del caso (individual y familiar) es una de las fases más trascendentes. La sugerencia de una estrategia detallada que involucre todos los riesgos observados, ya sean empíricos o como consecuencia de la presencia de un síndrome en particular, debe ser realizada en consenso con un grupo multidisciplinario de profesionales, tomando en cuenta las recomendaciones existentes.

Una vez concluida la evaluación de riesgo y resultado del estudio molecular, la información debe ser comunicada al paciente, en forma personal y completa, respondiendo todas las preguntas que surjan y confirmando la adecuada comprensión de los conceptos transmitidos. Se le debe explicar el estudio realizado y los resultados obtenidos en

forma detallada e incluir las mutaciones patogénicas y a su vez variantes y polimorfismos que se hayan encontrado. A partir del análisis de los resultados, se le debe ofrecer una interpretación del cuadro, descripción de la magnitud de los riesgos, estrategias de prevención disponibles (como por ejemplo la realización de estudios de screening en lapsos determinados diferentes a la población general, etc). Todo esto se le debe ofrecer no solamente al paciente que consulta, sino a todos los individuos en riesgo del grupo familiar y transmitir implicancias en la descendencia y hermandad.

Debe quedar explicitado claramente, que la estrategia de prevención sugerida es una recomendación empírica basada como recomendación de expertos la propuesta de comenzar la vigilancia en familiares en riesgo, alrededor de 10 años antes del diagnóstico más temprano en la genealogía (esto puede variar según el tumor involucrado). El parentesco considerado de riesgo para aplicar la prevención abarca hasta familiares de tercer grado (padres, hermanos, hijos, tíos, abuelos, nietos, sobrinos y primos) de cualquier afectado con el tumor principal o tumores asociados que sean relevantes para la sospecha clínica.

En cuanto a los dilemas ético-legales siempre se debe exponer en forma clara al paciente, promover la inclusión de familiares en riesgo en las consultas, indagar en forma directa las intenciones del paciente de compartir o revelar las conclusiones a sus familiares, no revelar al paciente información adicional hallada en estudios genético-moleculares, si ésta no está expresamente relacionada con el motivo de su realización y no impacta sobre la salud física del individuo.

Las técnicas de secuenciación de NGS pueden brindar información invaluable de estatus mutacional, variación de número de copias, transcriptomas y cambios epigenéticos con la oportunidad de combinar las pruebas disponibles

en un test único que sea capaz de detectar múltiples variantes. Resulta importante generar bases de datos accesibles para el futuro para análisis retrospectivos y eventual toma de decisiones.

Las guías ESMO respecto del CCR recomienda el testeo de los exones 2,3 y 4 de KRAS y NRAS esenciales en decisiones terapéuticas además del exón 15 de BRAF y sugieren también la evaluación de PI3KCA.

La terapia dirigida y la medicina personalizada prometedoras están haciendo que el perfil molecular de los tumores sea una prioridad. Los esfuerzos internacionales para catalogar mutaciones para múltiples formas de cáncer, junto con los éxitos de agentes dirigidos en pacientes con tumores definidos molecularmente, han generado entusiasmo por incorporar el perfil genómico en la práctica clínica del cáncer. Diariamente, surgen nuevos datos sobre el papel teranóstico y pronóstico de los biomarcadores moleculares. Este es un fuerte incentivo para una prueba de detección molecular validada, sensible y ampliamente disponible con el fin de implementar y mejorar la estrategia de terapia multimodal y los ensayos clínicos.

Como conclusión es importante que las pruebas genéticas solo deben realizarse en el marco de la asesoría genética previa y posterior a la prueba. Ante un estudio molecular que brinde gran cantidad de información como la secuenciación de segunda generación (NGS), se debe realizar un análisis de los resultados teniendo en cuenta las variantes patogénicas y otras alteraciones encontradas y determinar si son variantes benignas o aún desconocidas con significado patológico para poder realizar una interpretación correcta y comunicarle al paciente y su familia de forma clara los hallazgos y ofrecerles tratamiento y/o medidas de prevención efectivas y personalizadas para evitar el desarrollo de tumores, siempre teniendo en cuenta y trabajando en conjunto con el contexto

clínico-patológico de cada paciente individual (medicina personalizada).

REFERENCIAS:

- 1- Scheppach W, Bresalier R, Tytgat G. Gastrointestinal and liver tumors. Springer, 2004
- 2- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn.* 2017;19(2):187–225.
- 3- Cómo manejar las muestras anátomo-patológicas para obtener buenos resultados (histológicos, inmunohistoquímicos, moleculares y genéticos), Dra. Isabel Framh, *Revista Argentina de Mastología* | 2017 | volumen 36 | No 130
- 4- Febbo PG, Ladanyi M., Aldape KD. NCCN task force report: evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2011; 9 Suppl 5: S1–S33.
- 5- Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015; 26:13–21.
- 6- Grothey A. EGFR antibodies in colorectal cancer: where do they belong? *J Clin Oncol.* 2010; 28:4668–4670.
- 7- De Roock W., Claes B., Bernasconi D. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutation on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010; 11:753–762.
- 8- De Roock W., De Vriendt V., Normanno N. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12:594–603.
- 9- Kim JY, Byeon JS. Genetic Counseling and Surveillance Focused on Lynch Syndrome. *J Anus Rectum Colon.* 2019; 3(2):60–68. Published 2019 Apr 25. doi:10.23922/jarc.2019-002.
- 10- American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. Rubenstein J.H., Enns R., Heidelbaugh J., Barkun A., Adams M.A., Dorn S.D., Dudley-Brown S.L Yang Y.-X.(2015) *Gastroenterology*, 149 (3) , pp. 777-782.
- 11- Khan SA, Morris M, Idrees K, et al. Colorectal cancer in the very young: a comparative study of tumor markers, pathology and survival in early onset and adult onset patients. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(11):1812–1817.2016.07.015.
- 12- Popat S, Hubner R, and Houlston RS. Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis *Journal of Clinical Oncology* 2005 23:3, 609-618
- 13- Funkhouser WK, Jr., Lubin IM, Monzon FA Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2012; 14:91–103.
- 14- Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2014 Aug; 109(8):1159-79
- 15- Sepulveda AR The importance of microsatellite instability in colonic neoplasms. *Medscape.* 2008:571610.
- 16- Watson N., Grieu F., Morris M. Heterogeneous staining for mismatch repair proteins during population-based prescreening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Mol Diagn.* 2007; 9:472–478.
- 17- Cicek MS, Lindor NM, Gallinger S. Quality assessment and correlation of microsatellite instability and immunohistochemical markers among population- and clinic-based colorectal tumors results from the Colon Cancer Family Registry. *J Mol Diagn.* 2011; 13:271–281.
- 18- Diaz LA, Jr., Le DT. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 373:1979.
- 19- Le DT, Uram JN, Wang H. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372:2509–2520.
- 20- Xu Q., Xu A.T., Zhu M.M. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a meta-analysis. *J Dig Dis.* 2013; 14:409–416.
- 21- Yuan Z.X., Wang X.Y., Qin Q.Y. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8:e65995.
- 22- Gavin P.G., Colangelo L.H., Fumagalli D. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res.* 2012; 18:6531–6541.
- 23- Corcoran R.B., Atreya C.E., Falchook G.S. Phase 1-2 trial of the BRAF inhibitor dabrafenib (D) plus MEK inhibitor trametinib (T) in BRAF V600 mutant colorectal cancer (CRC): updated efficacy and biomarker analysis

- [ASCO meeting abstract 3517] *J Clin Oncol.* 2014; 32:5s.
- 24- Bendell J.C., Atreya C.E., André T. Efficacy and tolerability in an open-label phase I/II study of MEK inhibitor trametinib (T) BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in combination in patients (pts) with BRAF V600E mutated colorectal cancer (CRC) [ASCO meeting abstract 3515] *J Clin Oncol.* 2014; 32:5s
 - 25- Temraz S., Mukherji D., Shamseddine A. Dual inhibition of MEK and PI3K pathway in KRAS and BRAF mutated colorectal cancers. *Int J Mol Sci.* 2015; 16:22976–22988.
 - 26- Barrow E., Hill J., Evans D.G. Cancer risk in lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2013; 12:229–240.
 - 27- Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137:828–860.
 - 28- Diaz L.A., Jr., Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol.* 2014; 32:579–586
 - 29- Bettegowda C., Sausen M., Leary R.J. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014; 6:224ra224.
 - 30- Noelia Tarazona, Tenna V Henriksen, Juan Antonio Carbonell-Asins, et al. Circulating tumor DNA to detect minimal residual disease, response to adjuvant therapy, and identify patients at high risk of recurrence in patients with stage I-III CRC. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 4009-4009
 - 31- Liu L, Li Y, Li S, Hu N, He Y, Pong R, et al. Comparison of next-generation sequencing systems. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 251364.
 - 32- Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol* 2014; 32:2001–2009.
 - 33- Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2015; 33:3660-7.
 - 34- Whitworth J, Skytte AB, Sunde L, et al. Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome A Case Series and Review. *JAMA Oncol* 2016; 2:373-379.
 - 35- Cancer Hereditario, 2019. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 3er Edición.
 - 36- Asesoramiento genético en oncología, Manual para la práctica clínica. Plan Nacional de tumores familiares y hereditarios. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. 2013
 - 37- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Mar; 348(10): 919-32.
 - 38- Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet.* 2009 Jul; 76(1): 1-18.
 - 39- Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer.* 2015 Mar; 15(3): 181-94.
 - 40- Ivana Kašubová, Veronika Holubekova, Katarína Janíková, et al. Next Generation Sequencing in Molecular Diagnosis of Lynch Syndrome – a Pilot Study Using New Stratification Criteria, 12 December 2018, *Acta Medica (Hradec Králově)* 2018; 61(3): 98–102
 - 41- Gray PN, Tsai P, Chen D, et al. TumorNext-Lynch-MMR: a comprehensive next generation sequencing assay for the detection of germline and somatic mutations in genes associated with mismatch repair deficiency and Lynch syndrome. *Oncotarget.* 2018 Apr 17; 9(29):20304-20322.
 - 42- Vasen HFA, Möslén G, Alonso A, et al Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP) *Gut* 2008;57:704-71
 - 43- Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 10;33(2):209-17. doi: 10.1200/JCO.2014.58.132
 - 44- Schreiberman IR, Baker M, Amos C *et al.* The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:476–490.
 - 45- Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1634–1640.
 - 46- Hardwick JC, Van Den Brink GR, Bleuming SA *et al.* Bone morphogenetic protein 2 is expressed by, and acts upon, mature epithelial cells in the colon. *Gastroenterology* 2004; 126:111–121.
 - 47- ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes Syngal, MPH, F47^{1,2,3}; Brand, Randall E MD, FACG⁴; Church, James M MD, FACG^{5,6,7}; Giardiello, Francis M MD⁸; Hampel, Heather L MS, CGC⁹; Burt, Randall W MD, FACG American Journal of Gastroenterology: February 2015 - Volume 110 - Issue 2 - p 223–262
 - 48- Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58:4086–4089.
 - 49- Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome

- 50- dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999; 14:249–255.
- 51- Richards FM, McKee SA, Rajpar MH et al. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999; 8:607–610.
- 52- Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R et al. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15:10.
- 53- Blair V, Martin I, Shaw D et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:262–275.
- 54- Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121:1348–1353.
- 55- X Kim JY, Byeon JS. Genetic Counseling and Surveillance Focused on Lynch Syndrome. *J Anus Rectum Colon*. 2019; 3(2):60–68. Published 2019 Apr 25. doi:10.23922/jarc.2019-002
- 56- Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25:1–9.
- 57- Shi C, Washington K. Molecular testing in colorectal cancer: diagnosis of Lynch syndrome and personalized cancer medicine. *Am J Clin Pathol*. 2012; 137:847–859.

Lúri Drumond Louro

Traducción: Luís Caro

En 1953 Watson y Crick describieron por primera vez la estructura doble del ADN, utilizando datos de difracción de rayos X generado por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins 1. En la propuesta de modelo tridimensional, hasta ahora considerada correcta, las dos hélices giran alrededor de un eje central y están unidas por puentes de hidrógeno entre las bases nitrogenadas de cadenas antiparalelas. Además de los puentes de hidrógeno, el apilamiento perfecto de la base y las interacciones hidrófobas mantienen la estructura debidamente ensamblada.

En los años 70, Frederick Sanger y Alan Coulson utilizaron reacciones enzimáticas, asociadas con marcadores radiactivos para secuenciación de ADN, y en 1977, Sanger introdujo el uso de didesoxinucleótidos para crear un método hasta hoy utilizado en la secuenciación de ADN 2. Inicialmente hecho en gel de acrilamida y manualmente, la secuenciación de Sanger evolucionó para la automatización a través de fluorescencia de nucleótidos, lectura de máquina y luego la ejecución en capilares llenos de polímeros específicos, lo que permite la dispersión del calor de manera mucho más uniforme que en grandes vidrios, así como la lectura automática de cada base, a través de su fluoróforo, al pasar por la ventana óptica del secuenciador capilar.

Durante décadas, la secuenciación de Sanger se utilizó en todo el mundo, pero una de sus

principales limitaciones fue el hecho de que para secuenciar un tramo específico de ADN, era necesario conocer el tramo justo antes, con el fin de dibujar cebadores específicos de la región objetivo. Este hecho, por simple que parezca, creó un cuello de botella en la velocidad de la Secuenciación de ADN, que hasta entonces siempre había sido lineal y progresiva. También fue este hecho el que provocó la lentitud en el Proyecto Genoma en los 90.

A finales de los 90 se crea el Shotgun Sequencing, que a pesar de utilizar el método Sanger, introdujo un cambio en la técnica, lo que permitió secuenciar en paralelo por primera vez en la historia 3. En esta secuenciación, todo el ADN a ser secuenciado fue cortado por 2 enzimas de restricción diferentes, generando bibliotecas de ADN donde los cortes estaban en posiciones diferentes, de modo que una biblioteca podría usarse para alinear los fragmentos rotos de la otra. Una idea aparentemente simple, que revolucionó la secuenciación. A esto se suma el hecho de que los fragmentos fueron clonados en vectores, por lo que los cebadores se diseñaron para secuencias de los vectores y no para el ADN objetivo, lo que ahora permitía secuenciar un tramo de ADN sin ningún conocimiento previo al respecto. También una innovación que cambiaría completamente la velocidad de secuenciación. A través de esta nueva técnica, fue posible secuenciar todo el genoma humano en aproximadamente un año.

En la década de 2000, aparecería una nueva secuenciación, la secuenciación de nueva generación (NGS) 4. Esto utilizó los principios de secuenciación paralela del método de la escopeta, pero ahora era capaz de amplificar el ADN objetivo también en paralelo, especialmente mediante PCR en emulsión, donde cada microgota contiene una reacción de secuenciación y hay miles de microgotas presentes en un solo tubo de amplificación. Después de la amplificación en paralelo, cada método NGS utiliza una forma patentada de secuencia, pero todos lo hacen de forma robusta y en paralelo, donde los tramos secuenciados son más cortos que los de Sanger, y la posibilidad de errores en la técnica es mayor. Sin embargo, mediante secuenciación repetitiva (cada fragmento se secuencia varias veces a veces llamado cobertura), es posible llegar a la secuencia deseada con una velocidad hasta ahora imposible.

El ensamblaje de las secuencias finales siempre se realiza mediante computadoras con gran capacidad de procesamiento, y generalmente cada la secuenciación NGS genera más de 1 Tb de datos para analizar. Para resolver el problema de procesamiento, las empresas hacen que el procesamiento esté disponible en la nube, utilizando computadoras mucho más poderosas que las usualmente.

Aunque NGS ha revolucionado el mundo de la genética, es necesario entender cómo funciona la técnica para obtener buenos frutos, sin errores comunes. Como el NGS es más propenso a errores que Sanger, es común confirmar los hallazgos, y variantes patógenos utilizando el método Sanger. Asimismo, NGS generalmente no es un método capaz de detectar variaciones en número de copias, lo que genera es la necesidad de complementar la secuenciación NGS con el método MLPA (Multiplex Amplificación de sonda dependiente de

la ligadura) 5. Sin embargo, algunos laboratorios líderes han desarrollado métodos para analizar resultados de NGS (pipeline) capaces de identificar mediante algoritmos robustos cambios en el número de copias, por lo que es necesario solicitar el MLPA y hacer el examen mucho más económico. Está claro que necesitamos conocer la metodología utilizada por los laboratorios, comprender las limitaciones y ventajas de cada uno, con el fin de atender a nuestros pacientes proporcionando el mejor costo beneficio.

El uso de paneles de genes en el diagnóstico de predisposición genética al cáncer, se ha expandido anualmente.

Algunos grupos abogan por el uso de paneles más pequeños destinados al síndrome más probable (por ejemplo, mama y ovarios hereditarios), pero la verdad es que, cada vez más, el beneficio de utilizar paneles grandes, que contienen tantos genes procesables como sea posible, se convierte en indiscutible. Limitar el análisis de NGS a algunos genes, sabiendo que el precio de los paneles es generalmente el mismo, es perder la posibilidad de identificar una variante patógena en un gen que no se esperaba. Estas variantes inesperadas pueden ser sobre genes que justifican predisposiciones que no teníamos en mente, configurando un hallazgo incidental, o también detectando una genética desconocida para un síndrome antiguo. Solo de esta forma ahora sabemos que algunos genes que causan el Síndrome de Lynch aumenta el riesgo de cáncer de mama. Si nuestros análisis se limitaran siempre a los genes de Mama y Ovarios hereditarios, no nos daríamos cuenta de que los genes de Lynch están relacionados con el riesgo de cáncer de mama.

Con este razonamiento, recomendamos el uso de paneles grandes y siempre conscientes de la capacidad analítica de los laboratorios que usamos.

REFERENCIAS:

1. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. j.d. watson and f.h.c. crick. Published in nature, number 4356 april 25, 1953. Nature. 1974;248(5451):765.
2. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977;74(12):5463-5467.doi:10.1073/pnas.74.12.5463.
3. Tettelin H, Radune D, Kasif S, Khouri H, Salzberg SL. Optimized multiplex PCR: efficiently closing a whole-genome shotgun sequencing project. Genomics. 1999;62(3):500-507. doi:10.1006/geno.1999.6048.
4. Bentley DR, Balasubramanian S, Swerdlow HP, et al. Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. Nature. 2008;456(7218):53-59. doi:10.1038/nature07517.
5. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. Nucleic Acids Res. 2002;30(12):e57. doi:10.1093/nar/gnf056.

Sección 2



Uniendo la Endoscopia
de las Américas

Síndromes no poliposos colorrectales hereditarias

Capítulo 4 – Cáncer gastrointestinal en el síndrome de Li-Fraumeni

Capítulo 5 - Aspectos clínicos y diagnóstico del síndrome de Lynch

Capítulo 6 - Síndrome de Lynch: seguimiento endoscópico y tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal.

Capítulo 7 – Síndrome de Lynch: seguimiento, quimioprevención y cirugía de reducción del riesgo del cáncer ginecológico.

Capítulo 8 - Tratamiento oncológico del cáncer colorrectal esporádico MSI-H y síndrome de Lynch

Maria Isabel Achatz

Traducción: Luciano A. F. Bicalho

Loureno Cézana

El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es un síndrome de predisposición al cáncer de alta penetrancia, considerado raro en todo el mundo. Tiene herencia autosómica dominante y se asocia con variantes patógenas de la línea germinal en el gen *TP53*. Se manifiesta con una variedad de neoplasias, que generalmente comienzan a edades más tempranas¹.

La descripción clínica de este síndrome fue realizada inicialmente en 1969, por Frederick Li y Joseph Fraumeni Jr., basada en la observación de la ocurrencia de neoplasias en cuatro familias. En todas estas familias, el caso índice tuvo un diagnóstico de rhabdomyosarcoma en la infancia, además de múltiples casos de cáncer en familiares de primer y segundo grado a temprana edad². La relación entre SLF y la mutación *TP53* fue establecida en 1990 por David Malkin y Steve Friend^{3,4,5}. *TP53* es un gen supresor de tumores que juega un papel importante en el destino de las células con ADN dañado. El producto de este gen, ubicado en el cromosoma 17p13.1, es la proteína tumoral p53, que puede interrumpir la progresión del ciclo celular, permitiendo la reparación del ADN o induciendo el proceso de muerte celular por apoptosis. En ausencia de la función de la proteína p53 o en presencia de una producción anómala de proteína, las células con daño en regiones críticas del ADN pueden sobrevivir y proceder con la transformación maligna.

Las personas con variantes patógenas en el gen *TP53* tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer. Se estima que los portadores tienen al menos un 50% de posibilidades de desarrollar un tumor primario a la edad de 30 años y que el 90% de los portadores desarrollan al menos un tumor a los 70 años⁶. Los principales tumores que forman parte del síndrome de Li-Fraumeni son: cáncer de mama (principalmente a edades más tempranas), sarcomas blandos y óseos, tumores del sistema nervioso central y carcinoma de la corteza suprarrenal. Se deben enumerar otros tipos de cáncer que son comunes en familias con SLF, incluidos melanoma, tumores del páncreas y del tracto gastrointestinal, cáncer de pulmón, laringe, próstata y linfomas. Evaluando 214 familias con SLF (con 415 mutantes en *TP53*) entre 1993 y 2013, 322 personas desarrollaron al menos una neoplasia maligna en el período, con 22% de los casos ocurriendo antes de los 5 años de edad y 41% antes de 18 años⁷. Tras el primer diagnóstico de cáncer, aparecieron otros tumores hasta en un 40% de los pacientes, incluso en topografías previamente tratadas con radioterapia, lo que sugiere un aumento de la incidencia de nuevas neoplasias influenciadas por tratamientos oncológicos previos^{8,9,10,11,12,13}.

Una encuesta del *National Cancer Institute* (Instituto Nacional del Cáncer - NCI), en los Estados Unidos de América, presentó datos de 286 personas pertenecientes a 107 familias con la mutación *TP53*,

de las cuales casi el 100% de los miembros estaban afectados por cáncer hasta la edad de 70 años. En esta cohorte, la mitad de las mujeres ya tenían un diagnóstico de cáncer a la edad de 31 años y la tasa de incidencia acumulada a los 70 años fue del 54% para los cánceres de mama, el 15% para los sarcomas de tejidos blandos y el 6% para los tumores del sistema nervioso central y 5% para osteosarcomas. Entre los hombres, la mitad tenía neoplasias menores de 46 años y la incidencia acumulada a los 70 años era del 22% para los sarcomas de tejidos blandos, el 19% para los tumores del sistema nervioso central y el 11% para los osteosarcomas. Diez años después del primer diagnóstico de neoplasia, casi el 50% de los pacientes tenían al menos un segundo tumor primario ¹⁴.

En 1988 se propusieron los criterios clásicos SLF:¹⁵

* Individuo diagnosticado con sarcoma de tejido blando antes de los 45 años y;

* Familiar de primer grado con cáncer antes de los 45 años y;

* Parientes de primer o segundo grado con cáncer antes de los 45 años o diagnosticados con sarcoma a cualquier edad.

Tras descubrir la asociación causal entre variantes patógenas de la línea germinal en el gen TP53 y el síndrome de Li-Fraumeni, se identificaron pacientes que no cumplían con los criterios diagnósticos clásicos, por lo que fue necesario actualizar el método de sospecha clínica del síndrome. Luego se propusieron criterios adicionales. Actualmente los criterios de Chompret, revisados en 2015 ^{16 - 20}:

* Individuo con tumor del espectro SLF (cáncer de mama premenopáusico, sarcoma de tejido blando, tumor del sistema nervioso central o carcinoma de corteza suprarrenal) diagnosticado por debajo de los 46 años y al menos un familiar de primer o

segundo grado, con un tumor del espectro del síndrome (excepto cáncer de mama, si el caso en cuestión tiene un tumor de mama) menor de 56 años o con múltiples tumores primarios a cualquier edad;

* Individuo con tumores múltiples: varias neoplasias antes de los 46 años, de las cuales dos deben pertenecer al espectro del SLF;

* Personas con carcinoma de la corteza suprarrenal, carcinoma de plexo coroideo o rabdomiosarcoma anaplásico embrionario, independientemente de los antecedentes familiares;

* Cáncer de mama antes de los 31 años.

Cuando se combinaron los criterios clásicos de SLF con los de Chompret, se detectaron 71 de las 75 familias analizadas con variantes patogénicas en TP53, con una sensibilidad del método del 95% y una especificidad del 52% ²¹.

Tras la sistematización de los criterios diagnósticos y la posibilidad de diagnosticar variantes patogénicas en el gen TP53 mediante secuenciación Sanger o mediante paneles de *NextGeneration Sequencing* (NGS), publicaciones más recientes, que incluyen resultados de paneles más amplios, se ha descrito la ocurrencia de tumores. En varios sistemas, no solo se limita a los tumores clásicos del espectro del síndrome de LiFraumeni, incluidos los tumores de pulmón, tiroides, páncreas, ovario, estómago, colon y recto.

En Brasil, la prevalencia estimada del síndrome de Li-Fraumeni es de 300 mil casos, observándose una mayor incidencia en las regiones sur y sureste del país, donde la mutación de la línea germinal TP53 (c.1010G.A; p.R337H) se encuentra en 0,3% de la población. Además de los tumores que forman parte del espectro SLF, se observa un mayor número de casos de cáncer de tiroides papilar en adultos jóvenes, cáncer de riñón y adenocarcinoma de pulmón en pacientes con la variante

brasileña.^{22,23} La participación del cáncer de mama en la mutación TP53 (c.1010G.A; p.R337H) ocurre en la vejez (mediana de 40 años), y solo el 20% de los casos se presentan antes de los 30 años. A su vez, en la variante clásica del síndrome, la edad mediana de incidencia es de 32 años, y el 50% de los casos ocurren por debajo de los 30 años. La variante brasileña del síndrome también se asoció con el doble de casos de carcinoma de corteza suprarrenal (8%) en comparación con el registrado en la mutación clásica.^{24,25,26}

En la población general, se estima que el 10% de los cánceres de colon y el 20% de los cánceres de recto ocurren en personas menores de 50 años. Una parte de estos casos puede atribuirse a uno de los tres principales síndromes de cáncer colorrectal hereditario (CCR): síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar (PAF) o poliposis asociada a MUTYH.^{27,28,29,30} Además de estos, otros síndromes hereditarios relacionados con el CCR de inicio temprano incluyen el síndrome de PeutzJeghers, el síndrome de Cowden, la poliposis juvenil y el síndrome de Li-Fraumeni.

Un análisis de la información de los pacientes del *Colon Cancer Family Registry* (CCFR), una base de datos que incluía pacientes de los Estados Unidos de América, Canadá, Australia y Nueva Zelanda, identificó 510 pacientes diagnosticados con CCR menores de 40 años y sin conocimiento sobre síndromes hereditarios que predisponen al cáncer. De estos, 53 pacientes fueron excluidos del análisis después de identificar una mutación en los genes de reparación *Mismatch Repair* (47 pacientes) o una mutación bialélica MUTYH (6 pacientes). De los 457 pacientes elegibles para el análisis, se observaron 6 individuos (1,3%) con variantes patógenas de la línea germinal en el gen TP53, sin embargo, ninguno de ellos con criterios clínicos para el síndrome de Li-Fraumeni. De las 6 mutaciones encontradas, 4 ya habían sido descritas en pacientes con hallazgos clínicos de SLF.³¹

En otro estudio retrospectivo con 96 individuos con variantes patógenas en el gen TP53, se observaron diagnósticos de cáncer colorrectal o pólipo adenomatoso con displasia de alto grado en el 8,6% de los pacientes, el 3,2% y el 4,3% de los casos con CCR antes de los 25 y 35 años, respectivamente. Esta misma publicación presentó comparativamente datos de la *International Agency For Research on Cancer* (IARC), que, entre 1990 pacientes con variantes patógenas de línea germinal en TP53, encontró 70 casos (3,5%) de cáncer colorrectal. En los datos del IARC, en el 7,7% de las familias analizadas, al menos un miembro había tenido CCR, y de los 70 casos diagnosticados de CCR, el 16% se manifestaba en pacientes menores de 25 años y el 17% en pacientes del grupo de edad entre 25 a 34 años.³²

En una cohorte brasileña, de los 247 pacientes con una mutación TP53, 140 tenían algún tipo de neoplasia, y en 5 (3,6%) de estos individuos el diagnóstico fue cáncer colorrectal. En los pacientes con CCR, la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 37,7 años y el paciente más joven tenía 22 años en ese momento. En el subgrupo de 101 pacientes con la variante de mutación TP53 (c.1010G.A; p.R337H), solo 1 manifestó CCR.³³

El análisis descriptivo de los hallazgos de la colonoscopia en 66 pacientes con variantes patógenas de la línea germinal en TP53, mostró que 31 (47%) pacientes se sometieron a 72 exámenes de colonoscopia, siendo la edad promedio de 28 años entre la primera evaluación intestinal (rango de 11 a 53 años). 16 pacientes tuvieron un examen normal, pero se encontraron anomalías en los exámenes de 15 personas, lo que requirió 28 procedimientos de biopsia. En las piezas, el hallazgo histopatológico predominante fue adenoma tubular (23 casos; 55%), seguido de pólipo hiperplásico (8 casos; 19%), displasia de alto grado o carcinoma colorrectal (6 casos; 14%) y pólipo sésil serrado (5 casos; 12%). El tamaño

medio de las displasias de alto grado o carcinomas colorrectales fue de 17,6 mm (rango de 3 a 70 mm). La mayoría de las lesiones se localizaron en el colon izquierdo (67% de los adenomas tubulares, 88% de los pólipos hiperplásicos, 80% de los pólipos sésiles serrados y 83% de los casos de displasia de alto grado y carcinoma colorrectal). Se encontró una transformación maligna en un pólipo de 3 mm, algo inusual en la práctica clínica. La edad promedio de los pacientes con displasia de alto grado o carcinoma colorrectal fue de 25,4 años.³⁴

En relación al cáncer gástrico, se sabe que el 10% de los casos se asocian a antecedentes familiares positivos para esta neoplasia, y del 1 al 3% se asocian directamente a la herencia³⁵. La aparición de cáncer gástrico puede estar relacionada con otros síndromes de predisposición al cáncer. La presencia de variantes patógenas de la línea germinal en el gen *Ecaderina* es responsable del síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH). La ocurrencia de cáncer de estómago se ha descrito en otras condiciones hereditarias asociadas, como el síndrome de Lynch, el síndrome de Cowden, el síndrome de Peutz-Jeghers, además del síndrome de Li Fraumeni.³⁶

Un análisis de 83 familias con variantes patógenas de línea germinal en *TP53* de la base de datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, mostró que el cáncer gástrico representó el 2,8% de las neoplasias en esta población, superando los casos de carcinoma colorrectal (1,8%)³⁷. En una investigación similar, pero en pacientes con variantes patógenas de la línea germinal en *TP53* (c.1010G.A; p.R337H), el cáncer gástrico fue responsable del 8,9% de las neoplasias en este grupo, lo que representa el cuarto tipo de tumor más común³⁸.

Entre 62 familias con la mutación patógena *TP53* inscritas en el *Dana-Farber Cancer Institute / Nacional Cancer Institute*, se diagnosticó cáncer a 429 personas. Se observó tumor de estómago o unión

esofágico-gástrica en 21 pacientes (4,9%) pertenecientes a un grupo de 14 familias. La mediana de edad de estos pacientes al momento del diagnóstico fue de 36 años (rango de 24 a 76 años) y el 57,1% de los casos ocurrieron en individuos menores de 45 años, lo que es considerablemente menor que la mediana asociada con cáncer gástrico en la población general. , según datos del *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER)³⁹

Datos interesantes provienen de análisis de la incidencia de cáncer gástrico en pacientes con una mutación *TP53* en Asia, ya que es un continente con un número importante de neoplasias de estómago en la población general. La evaluación conjunta de los datos de la IARC con datos de China, Taiwán, Japón, Corea y Singapur, así como de 3 series de Malasia, mostró que en estos países, el cáncer de mama era el más común en pacientes con una mutación *TP53* (28,1%), seguido del cáncer gástrico (15,8%). Comparando los datos sobre afectación neoplásica, la población asiática difirió solo en la incidencia de cáncer de estómago, responsable del 15,8% de los casos de cáncer en pacientes de la cohorte asiática, 0,99% en pacientes norteamericanos y 3,59 % en europeos con mutación *TP53*. El conjunto de estos datos sugiere una mayor incidencia de cáncer gástrico en la población asiática con Síndrome de Li-Fraumeni en relación a la población sin el síndrome, sin embargo este análisis no fue concluyente debido a las limitaciones de la muestra de estudio⁴⁰.

En vista de la alta incidencia de neoplasias en pacientes con SLF, surgió la justificación para ofrecer pruebas de detección a estos pacientes con el propósito de un diagnóstico precoz, una menor morbilidad terapéutica y una mayor supervivencia. El cribado debe comenzar tan pronto como se identifique la variante de la línea germinal en el gen *TP53*. Siempre que sea posible, la vigilancia debe

iniciarse en la infancia, incluso en los primeros meses de vida.

Durante más de una década, el Dr. David Malkin, de la Universidad de Toronto (UT), siguió de manera prospectiva la viabilidad de realizar exámenes de detección en niños y adultos mediante un protocolo con pruebas de detección, con un enfoque principal en la resonancia magnética de todo el cuerpo, que se hizo conocido como "Protocolo de Toronto". Los pacientes de la UT y otras dos instituciones en los Estados Unidos se sometieron a vigilancia clínica, de laboratorio (hemograma completo y marcadores bioquímicos indicativos de carcinoma de corteza suprarrenal), vigilancia radiológica (resonancia magnética de todo el cuerpo, sistema nervioso central y mamas), así como endoscopias. En el estudio, fue posible identificar una diferencia en la incidencia y la mortalidad por cáncer. Se diagnosticaron un total de 40 tumores asintomáticos en 19 de 59 pacientes bajo vigilancia, durante un período promedio de 32 meses, en contraste con 61 tumores que se encontraron en 43 de 49 pacientes que no fueron sometidos a vigilancia. Se observó que en el grupo de estudio que permaneció bajo vigilancia, 25 de los 40 tumores eran de bajo grado o premalignos en el momento del diagnóstico, lo que sugiere una posibilidad de diagnóstico temprano o pretransformación histológica. En este estudio, la supervivencia general a los 5 años fue del 88,8% frente al 59,6% en el grupo de vigilancia versus sin vigilancia, respectivamente. Los exámenes de colonoscopia detectaron 5 adenomas en 4 pacientes y 1 individuo con CCR ⁴¹.

A la vista de los datos de ganancia de supervivencia global cuando los pacientes con SLF son sometidos a cribado, varios grupos presentan guías para el seguimiento de estos casos, siendo las más conocidas las del grupo de Toronto ⁴¹, las del grupo australiano ^{42,43} y las de la NCCN ⁴⁴, además de la reciente publicación de un consenso

internacional.⁴⁵ Las pruebas de detección deben ser realizadas por individuos con variantes patógenas de la línea germinal en *TP53*.

El cribado para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal y sus lesiones precursoras debe realizarse mediante colonoscopia, iniciada a los 25 años, o antes si existe un diagnóstico de CCR en la familia, situación en la que el cribado puede comenzar a los 5 años (NCCN) 10 años (protocolos de Toronto y Australia) antes de la edad de presentación del CCR en el familiar afectado. Los exámenes deben repetirse cada 2 a 5 años, según todos los principales consensos ⁴²⁻⁴⁵, excepto el protocolo de Toronto, en el que los exámenes son siempre semestrales ⁴¹.

El cribado de cáncer gástrico, mediante endoscopia esofágico-gástrica, es recomendado por la NCCN, el grupo australiano y el consenso internacional de especialistas a partir de los 25 años, cada 2 a 5 años ⁴²⁻⁴⁵.

No existen pautas específicas para orientar el tratamiento quirúrgico de los pacientes con SLF con cánceres gástrico o colorrectal, y se debe mantener el tratamiento ya establecido para pacientes no mutados. Debido a la posible aparición de segundos tumores asociados a tratamientos oncológicos previos en pacientes con SLF, especialmente tumores radioinducidos, cuando existe una opción para evitar el uso de radioterapia, este abordaje es preferible. Como ejemplos, citamos la preferencia de elegir la quimioterapia perioperatoria ⁴⁶ frente a la radioterapia asociada a la quimioterapia neoadyuvante en tumores esofágico-gástricos ⁴⁷; o quimioterapia adyuvante exclusiva para cánceres gástricos (esta medida es tendencia en la mayoría de los centros, independientemente del estado de *TP53*) ⁴⁸. Para los tumores de recto medio y bajo se debe evitar la radioterapia en los casos iniciales (tumores T1, T2 y algunos T3; cuando no hay afectación ganglionar), esta conducta generalmente

ya está establecida; la alternativa a la quimioterapia perioperatoria se puede considerar después de una discusión multidisciplinaria sobre tumores en estadio clínico II o III ⁴⁹.

Aunque el síndrome de Li-Fraumeni es una condición rara en la mayoría de los países, en Brasil es frecuente y su sospecha clínica es extremadamente importante. Después del diagnóstico molecular de la variante patógena de la línea germinal en *TP53*, el asesoramiento adecuado puede resultar en una mayor expectativa de supervivencia para los miembros de la familia afectados. Los exámenes seriados y el seguimiento multidisciplinario permiten, además de reducir la mortalidad, ganar calidad de vida, no solo relacionada con el cáncer, sino ciertamente menos estrés asociado al diagnóstico de la condición hereditaria y mejor planificación preconcepcional. Se debe alentar a los pacientes a que tengan hábitos saludables y sean conscientes de los factores de riesgo conocidos relacionados con un mayor riesgo de cáncer, como el tabaquismo, la obesidad y la inactividad física. Se espera que, en el futuro, además de las guías de cribado de tumores gastrointestinales, se incorporen a la práctica clínica nuevos conocimientos dirigidos a esta población (como el impacto del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* y la profilaxis farmacológica). El tratamiento sin radioterapia debe ser la elección siempre que sea posible. Sin embargo, la decisión de la opción de tratamiento debe ser siempre multidisciplinaria y este enfoque se puede adoptar para evitar daños en el resultado final del tratamiento del cáncer.

Dado lo anterior, en la actualidad, la fuerte sospecha clínica y el seguimiento estricto de los pacientes siguen siendo las principales herramientas para la vigilancia de las personas con síndrome de Li-Fraumeni.

Referências:

1. Malkin D: Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer*, 2(4):475-84, 2011.
2. Li F, Fraumeni J: Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Annals of Internal Medicine*, 71(4); 747-52, 1969.
3. Malkin D, Li F, Strong L, et al: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*, 250(4985), 1233-8, 1990.
4. Srivastava S, Zou Z, Pirolo K, et al: Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature*, 348(6303), 747-9, 1990.
5. Evans D, Birch J, Narod S: Is CHEK2 a cause of the Li-Fraumeni syndrome? *Journal of Medical Genetics*, 45(1), 63-4, 2008.
6. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, et al: P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *British Journal of Cancer*, 82(12), 1932-7, 2000.
7. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J, et al: Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 33(21), 2345-52, 2015.
8. Malkin D, Li F, Strong L, et al: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*, 250(4985), 1233-8, 1990.
9. Hisada M, Garber J, Fung C, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(8), 606-11, 1998.
10. Nutting C, Camplejohn R, Gilchrist R, et al A patient with 17 primary tumours and a germ line mutation in TP53: tumour induction by adjuvant therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 12, 300–304, 2000.
11. Limacher J, Frebourg T, Natarajan-Ame S, Bergerat J: Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. *International Journal of Cancer*, 96, 238–42, 2001.
12. Izawa N, Matsumoto S, Manabe J, et al: A Japanese patient with Li-Fraumeni syndrome who had nine primary malignancies associated with a germline mutation of the p53 tumor-suppressor gene. *International Journal of Clinical Oncology*, 13(1), 78-82, 2008.
13. Heymann S, Delaloge S, Rahal A, et al: Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiation Oncology*, 5, 104, 2010.
14. Mai P, Best A, Peters J, et al: Risks offirst and subsequent cancers among TP53mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*, 122(23), 3673–81, 2016.

15. Li F, Fraumeni J, Mulvihill J, et al: A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Research*, 48(18), 5358–62, 1988.
16. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, et al: Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *Journal of Medical Genetics*, 38, 43–7, 2001.
17. Ruijs M, Verhoef S, Rookus M, et al: TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of LiFraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *Journal of Medical Genetics*, 47, 421–8, 2010.
18. Gonzalez K, Noltner K, Buzin C, et al: Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 1250–6, 2009.
19. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J, et al: Revisiting Li-Fraumeni Syndrome from TP53 Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 2345–52, 2015.
20. Hettmer S, Archer N, Somers G, et al: Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germline mutation carriers. *Cancer*, 120, 1068–75, 2014.
21. Gonzalez K, Noltner K, Buzin C, et al: Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 27(8), 1250, 2009.
22. Mai P, Malkin D, Garber J, et al: LiFraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genetics*, 205, 479–87, 2012.
23. Formiga M, de Andrade K, Kowalski L, Achatz M: Frequency of Thyroid Carcinoma in Brazilian TP53 p.R337H Carriers with Li Fraumeni Syndrome. *JAMA Oncology*, 3(10), 1400-1402, 2017.
24. Garritano S, Gemignani F, Palmero E, et al: Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Human Mutation*, 31, 143–50, 2010.
25. Achatz M, Olivier M, Le Calvez F, et al: The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and LiFraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Letters*, 245, 96–102, 2007.
26. Achatz M, Zambetti G: The inherited p53 mutation in the Brazilian population. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(12), 2016.
27. Ahnen D, Wade S, Jones W, et al: The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(2), 216–224, 2014.
28. Chang D, Pai R, Rybicki L, et al: Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Modern Pathology*, 25(8), 1128–1139, 2012.
29. Limburg P, Harmsen W, Chen H, et al: Prevalence of alterations in DNA mismatch repair genes in patients with young-onset colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(6), 497–502, 2011.
30. Giráldez M, Balaguer F, Bujanda L, et al: MSH6 and MUTYH deficiency is a frequent event in early-onset colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 16(22), 5402–5413, 2010.
31. Yurgelun M, Masciari S, Joshi V, et al: Germline TP53 Mutations in Patients With Early-Onset Colorectal Cancer in the Colon Cancer Family Registry. *JAMA Oncology*, 1(2), 2015.
32. MacFarland S, Zellek K, Long J, et al: Earlier colorectal cancer screening may be necessary in patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Gastroenterology*, 156(1), 273–274, 2019.
33. Formiga M, Ashton-Prolla P, Achatz M: Early-Onset Colorectal Cancer in Patients with Li Fraumeni Syndrome: Is It Really Enough to Justify Early Colon Cancer Screening. *Gastroenterology*, 157, 264–268, 2019.
34. Kornprat P, Pollheimer M, Lindtner R, et al: Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *American Journal of Clinical Oncology*, 34, 43–49, 2011.
35. Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R: Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 61(1), 25-30, 2008.
36. Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, et al: Familial gastric cancer and Li-Fraumeni syndrome. *European Journal of Cancer Care*, 19(3), 377-81, 2010.
37. Olivier M, Goldgar D, Sodha N, et al: Li-Fraumeni and Related Syndromes: Correlation between Tumor Type, Family Structure, and TP53 Genotype. *Cancer Research*, 63, 6643–6650, 2003.
38. Achatz M, Olivier M, Le Calvez F, et al: The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Letters*, 245, 96–102, 2007.
39. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel E, et al: Gastric Cancer in Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Genetics in Medicine*, 13(7), 651–657, 2011.
40. Ariffin H, Chan A, Oh L, et al: Frequent occurrence of gastric cancer in Asian kindreds with Li-Fraumeni syndrome. *Clinical Genetics*, 2014.
41. Villani A, Shore A, Wasserman J, et al: Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncology*, 17, 1295–305, 2016.

42. Ballinger M, Mitchell G, Thomas D: Surveillance recommendations for patients with germline TP53 mutations. *Current Opinion Oncology*, 27, 332-7, 2015.
43. McBride K, Ballinger M, Killick E, et al: LiFraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11, 260–71, 2014.
44. Daly M, Pilarski R, Berry M, et al: NCCN clinical practical guidelines in oncology genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2017.
45. Kratz C, Achatz M, Brugieres L, et al: Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research*, 23(11), 2017.
46. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, et al: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*, 393(10184), 1948-1957, 2019.
47. van Hagen P, Hulshof M, van Lanschot J, et al: Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine*, 366, 2074-2084, 2012.
48. Park S, Zang D, Han B, et al: ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *Journal of Clinical Oncology*, 37, 4001-4001, 2019.
49. Deng Y, Chi P, Lan P, et al: Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(34), 3223-3233, 2019.

Roque Sáenz

Traducción español: Roque Sáenz

Roseane V. Bicalho F. Assis

Robin Mendelsohn

Introducción

El cáncer colo-rectal (CCR) es la tercera causa más frecuente de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, de acuerdo a GLOBOCAN 2018, con cerca de 1,8 millones de casos nuevos y 881.000 muertos en 2018, siendo responsable por 1 de cada 10 muertes por cáncer en todo el mundo.¹

Es el segundo cáncer más frecuente en mujeres y el tercero en hombres. Los datos de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales (SEER-*Surveillance Epidemiology and end Results*) en 2017, mostraron un aumento de 51% en la incidencia del CCR en menores de 55 años, entre 1994 y 2014 y además de un aumento de 11% en la mortalidad desde el 2005 al 2015, además de un aumento anual desde 1980 de 1% a 2,4% en el segmento de 20 a 39 años, y de 0.5% a 1,3% en el segmento de 40 a 54 años. La incidencia de CCR en menores de 55 años, aumentó de 1989 a 1990, de 11,6% a 16,6% durante el 2012 a 2013 y el cáncer rectal se duplicó de 14.6% a 29.2%, durante los mismos períodos.

De acuerdo con este estudio, los individuos nacidos en 1990 tienen el doble de riesgo de cáncer de colon y cuadruplican el riesgo de cáncer rectal comparados con los nacidos en 1950.²

En base a este y otros estudios, con resultados semejantes, en 2018, la Guía de la Asociación

Americana del Cáncer (*America Cancer Association*), propone reducir la edad de comienzo de la pesquisa de CCR, en pacientes de riesgo promedio de 50 a 45 años.³

Existe una gran diversidad en la etiología de la carcinogénesis de cada individuo y en la presentación del CCR, variando de acuerdo con las características clínicas y biológicas individuales, embriogénesis, factores genéticos, microbioma humano y alteraciones en el microbioma intestinal. Debe considerarse la exposición a factores de riesgo externos como la dieta (consumo excesivo de alimentos industrializados, carnes rojas, carnes procesadas, ahumados etc. y el bajo consumo de fibras y vegetales), hábitos de vida (tabaquismo, uso excesivo de alcohol, sedentarismo, etc). Factores relacionados con resistencia periférica a insulina, obesidad, entre otras pueden predisponer a modificaciones epigenéticas, o sea, mutaciones adquiridas que alteran la expresión génica, sin alterar las secuencias repetidas del DNA y por lo tanto, no transmisibles para generaciones futuras.

Los factores genéticos relacionados a la agregación familiar son responsables por casos de CCR familiar, y las mutaciones genéticas hereditarias, principalmente autosómicas dominantes, son responsables por cuadros de poliposis o síndromes hereditarios no poliposos. Por lo tanto, diferentes factores etiológicos, interfieren en la

carcinogénesis, forma histológica, edad de presentación del CCR y la localización en el colon proximal o distal. Una historia familiar detallada de CCR, evaluando el tipo histológico, la forma, la edad de presentación y la presencia de otras neoplasias asociadas al Síndrome de Lynch (SL), asociadas a tests de biomarcadores moleculares y tests genéticos, pueden conducir al diagnóstico sindrómico, vigilancia y tratamiento personalizado, junto a consejo familiar preventivo adecuado. La mayoría de los casos de CCR (Cerca del 70%) es de origen esporádico (CCR esporádico) y su etiología es variada y secundaria a mutaciones epigenéticas. Cerca del 25% al 30% de todos los casos de CCR son de origen familiar (No sindrómicos, secundarios a agregación familiar) y al menos el 5% son de origen hereditario, sindrómicos, con predominio de mutaciones genéticas autosómicas dominantes, siendo el SL el más frecuente, con cerca de 3-4% de todos los casos de CCR.^{4,5,6,7} (Figura 1).

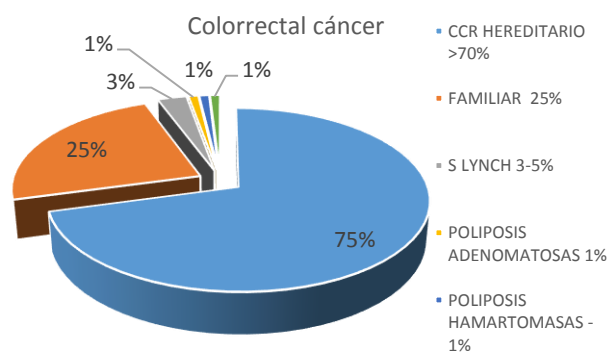


FIGURA 1 –

Cáncer colorrectal hereditario. (CCR-H) se presenta como: 1.- Síndromes poliposos y 2.- Síndromes No-poliposos.

1- SINDROMES DE POLIPOSIS

▪ Síndromes de poliposis adenomatosa:

Poliposis adenomatosa familiar, (PAF) y sus variantes (Relacionadas con la mutación del gen APC, de transmisión autosómica dominante); Poliposis asociada a MutYH (Mutación de transmisión genética recesiva MYH, relacionada con consanguinidad y por lo tanto, sin historial conocido de cáncer); Síndrome de poliposis adenomatosa colónica de origen desconocido.

▪ Síndrome de poliposis hamartomatosa

Síndrome de Peutz-Jeghers (mutación de gene STK11/LKB1), Síndrome de Poliposis Juvenil (Mutación autosómica dominante de genes BMPR1A y SMAD4); Síndromes PTEN-homólogo de fosfatasa y tensina- “Síndrome de tumor hamartoma” (PHTS- “*Hamartoma Tumor Syndrome*”, que corresponde a mutaciones en genes PTEN, como Síndrome de Cowden (SC) y Síndrome de Bannayan-Ryley-Rubacalba.

▪ Síndrome de poliposis serrada

Anteriormente denominada Poliposis Hiperplásica, esta relacionada con la carcinogénesis de la inestabilidad microsátelite, (IMS) pero sin mutación genética identificada. Síndromes de poliposis adenomatosa colónica de origen desconocido, como Síndrome de poliposis hereditaria mixta, discutida en otro capítulo. El Síndrome de poliposis mixta hereditaria, esta poco descrita y es poco conocida.

- **Síndromes de poliposis adenomatosa colónica de origen desconocido**, además del síndrome de poliposis hereditaria mixta, que se comenta en otro capítulo. El síndrome de poliposis hereditaria mixta está poco descrito y es poco conocido.

MECANISMO DE INESTABILIDAD MICROSATELITES EN EL SÍNDROME DE LYNCH

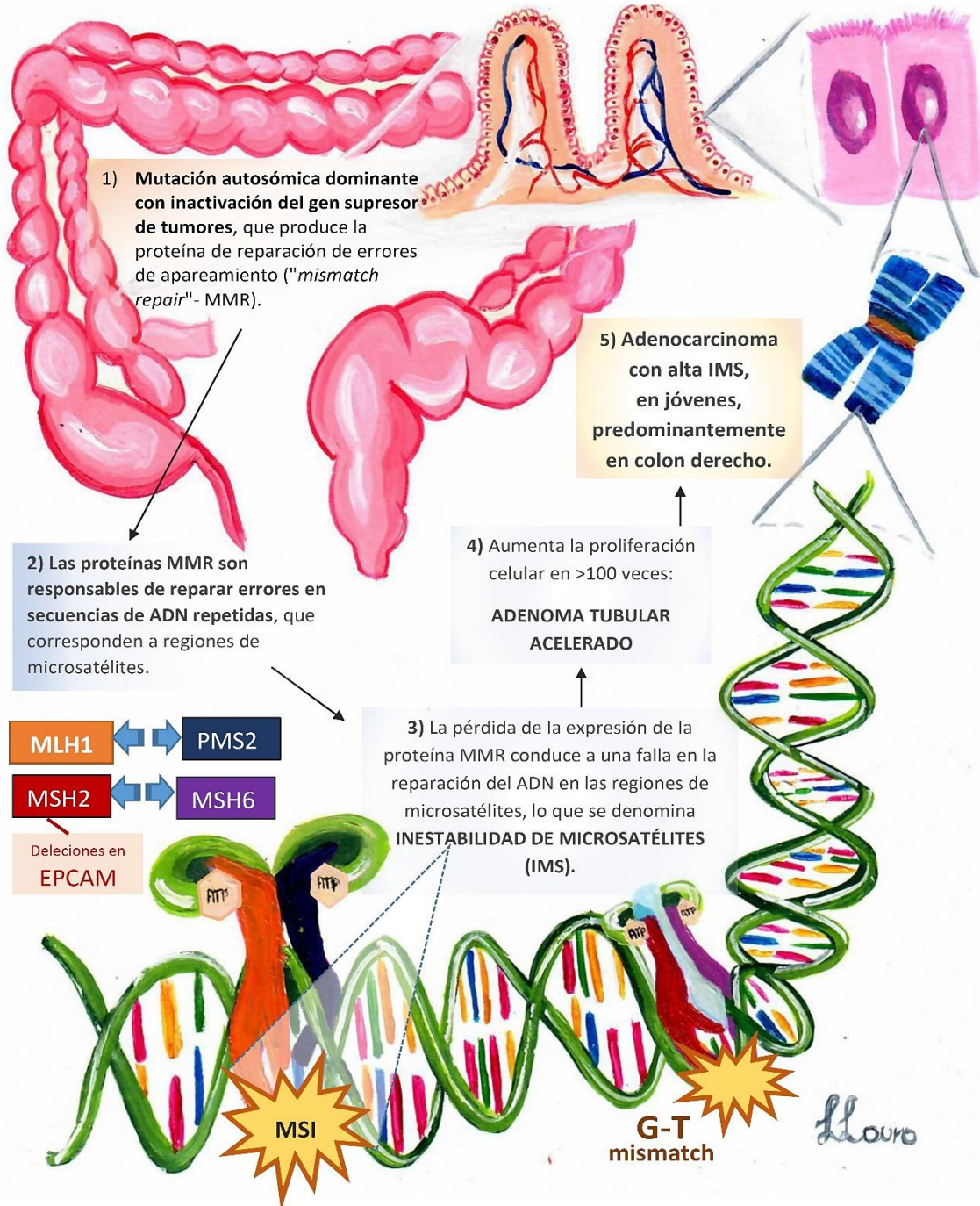


FIGURA 2 - Mecanismo de inestabilidad de microsatélites (MSI) en el síndrome de Lynch y concepto de “adenoma acelerado”: La inactivación de uno de los genes de reparación de errores (genes supresores de tumores) MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 y deleciones en EPCAM, secundario a la mutación genética autosómica dominante, induce la pérdida de expresión de la proteína de reparación de errores de apareamiento (MMR), con el consiguiente fracaso para reparar el ADN en secuencias repetidas, llamadas regiones de microsatélites: inestabilidad de microsatélites. Arte gráfico: Luana Santos Louro y Bicalho F. Assis, RV.

2- SINDROMES NO POLIPOSOS

Están representados por el Síndrome de Lynch, Síndrome de Deficiencia de reparación Mismatch Bialélica (BMMRD- *Bialelic Mismatch Repair Deficiency Syndrome*) y CCR familiar Tipo X (FCCTX- *Familial Colorectal cáncer Type X*).

- Los Síndromes poliposos, se describen en otros capítulos de este libro.

SINDROME DE LYNCH

ASPECTOS CLÍNICOS.

Anteriormente denominado “*Cáncer Colorectal Hereditario No poliposo*”. (HNPC- *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*) o Síndrome de Lynch. (SL). Es un síndrome de transmisión genética autosómica dominante, causada por mutación hereditaria en la línea germinativa de los genes de reparación mismatch. (“Incompatibilidad de reparación”) (MMR- *Mismatch Repair genes*) MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, supresores tumorales involucrados en la reparación del DNA.

Esa mutación genética lleva a la consecuente inactivación de los genes MMR y pérdida de la expresión de sus proteínas MMR correspondientes, responsables de corregir los errores de replicación del DNA, causando ineficiencia en la reparación de las secuencias repetidas del DNA, denominadas regiones microsátélites, desencadenando la inestabilidad microsátélite (IMS) (Figura 2).

Cerca del 90% de las mutaciones descritas en SL ocurren en los genes de reparación MLH1 y MSH6. En raras ocasiones, este síndrome puede estar causado por deleciones en el gen EPCAM- (*Epithelial Celular Adhesion Molecule*) (Molécula de adhesión celular epitelial), que induce la inactivación epigenética del gen MSH2.^{4,8,9}

El SL es el síndrome de CCR hereditario, más frecuente. Inicialmente se refería una incidencia de 1/1000 en la población general y de 1/100 en pacientes con CCR, siendo responsable del 0.86 al 2.0% de todos los casos de CCR.^{10,11} Actualmente representa el 3% de los casos de CCR, variando entre 2-5%¹² con prevalencia de 1 en 279. (Variando entre 192-493).¹³ Se sospecha de SL, por la historia familiar de múltiples casos de CCR o de otros tumores extra-colónicos ligados a este síndrome, o cuando el tumor se diagnostica antes de los 50 años. El detalle de la historia familiar de neoplasias, en la primera consulta del clínico, es importante para la identificación de este síndrome. El SL, se caracteriza por la alta penetrancia del CCR, de 70 a 80%, en edad joven, con una media de 45 años (20 a 62 años), y por la presencia de tumores extra-colónicos, sincrónicos o metacrónicos, siendo el más frecuente el cáncer de endometrio, con penetrancia de hasta el 60%, variando de acuerdo a la mutación hereditaria, seguido de cáncer de ovario (4-20%), estómago (Cáncer gástrico de tipo intestinal de Lauren) (1-13%), vía biliar (0.02 a 4%), tracto urinario (0.2 a 25%), páncreas (0.4% a 4%), intestino delgado (0.4 a 12%), cerebro (Glioblastoma) (1-4%, neoplasias cebáceas subtipo Muir- Torre (1-9%) y de próstata.^{14,15,16} (Figura 3).

El riesgo acumulado de cáncer a lo largo de la vida y las edades de presentación varían de acuerdo con el tipo de mutación genética identificada.¹⁷ Un estudio de 1997 refirió un riesgo para el desarrollo de todos los tipos de cáncer ligados a este síndrome de 91% para hombres y de 69% para mujeres, hasta los 70 años de edad.¹⁸

Las características patológicas del CCR en el SL son frecuentemente distintas e incluyen (Figura 4):^{18,19}

- CCR con alta inestabilidad Microsátélite;
- CCR Mucinoso;

RIESGO ACUMULATIVO DE CCR EN SL Y EDAD DE PRESENTACIÓN					
CÁNCER	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	
Colorrectal	46 - 61% (44 años)	33 - 52% (44 años)	10 - 44% (42-69 años)	8.7 - 20% (61-66 años)	4.2%
Endometrio	34 - 54% (49 años)	21 - 57% (47-48 años)	16 - 49% (53-55 años)	13 - 26% (49-50 años)	3.1%
Ovario	4 - 20% (46 años)	8 - 38% (43 años)	≤1 - 13%(46 años)	3% (51-59 años)	1.3%
Pelvis renal / uréter	0.2 - 5% (59-60 años)	2.2 - 28% (54-61 años)	0.7 - 5.5% (65-69 años)	≤1 - 3.7% (-)	-
Vesícula	2 - 7% (59 años)	4.4 - 12% (59 años)	1 - 8.2% (71 años)	≤1 - 2.4% (71 años)	2.4%
Estómago	5 - 7% (52 años)	0.2 - 9% (52 años)	≤1 - 7.9% (45-81 años)	(-)	0.9%
Intestino delgado	0.4 - 11% (47 años)	1.1 - 10% (48 años)	≤1 - 4% (54 años)	0.1 - 0.3% (un caso-59 años)	0.3%
Páncreas	6.2% (-)	0.5 - 1.6% (-)	1.4 - 1.6% (-)	≤1 - 1.6% (-)	1.6%
Conductos biliares	1.9 - 3.7% (50 años)	0.02 - 1.7% (57 años)	0.2 - ≤1% (-)	0.2 - ≤1% (-)	0.2%
Próstata	4.4% - 1.6% (63 años)	3.9 - 15.9% (59-63 años)	2.5 - 11.6% (63 años)	4.6 - 11.6% (-)	11.6%
Mamá	10.6 - 18.6% (-)	1.5 - 12.8% (-)	11.1 - 12.8% (-)	8.1 - 12.8% (-)	12.8%
Cerebro	0.7 - 1.7% (-)	2.5 - 7.7% (-)	0.8 - 1.8% (-)	0.6 - ≤1% (-)	0.6%

FIGURA 3. RISCO ACUMULATIVO DE CRC EM SINDROME DE LYNCH. Adaptado de Guías NCCN. Clinical Practice Guidelines. Genetic Familial High Risk Assessment: Colorectal, Version 1 -2020. Julio 2020. NCCN.org¹⁷

- mal diferenciado;
- aumento de células en anillo de sello;
- características medulares,
- infiltración linfocítica peri-tumoral y reacción linfocítica Crohn’s-like y TILs. (*Tumour-Infiltrating Lymphocytes*).^{18, 19}

CRITERIOS CLINICOS

Es de extrema importancia el papel del médico clínico en el reconocimiento de las señales de esta enfermedad, debido a la ausencia de fenotipo poliposo. En 1991, en Amsterdam, se estableció un panel internacional que describió los criterios

clínicos para identificar pacientes con diagnóstico de SL, propuesto por el *International Collaborative Group on Hereditary nonpolyposis Colorectal Cancer*.²⁰

Criterios de Amsterdam I (AC I)²⁰

Familias que cumplen con los tres criterios siguientes, después de descartar la poliposis adenomatosa familiar. (FAP/PAF).

- 1.- Tres o más parientes con CCR confirmado histológicamente, siendo al menos uno pariente de primer grado de los otros dos.
- 2.- Dos o más generaciones sucesivas con CCR.
- 3.- Uno o más casos de CCR diagnosticado antes de los 50 años.²⁰

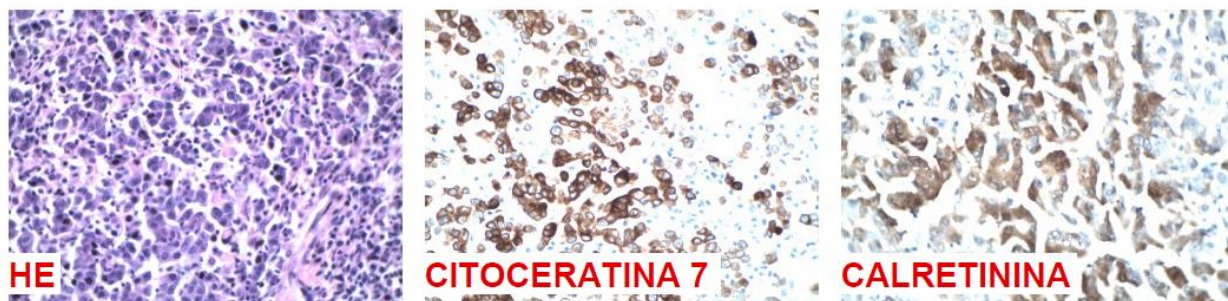


FIGURA 4 – Adenocarcinoma de colon derecho, del tipo medular, con alta inestabilidad microsatélite, secundario a la mutación del gen *mlh1*, en paciente masculino, 39 años, hijo adoptivo, sin antecedentes familiares conocidos. CORTESÍA: IAGE - Instituto Avanzado de Gastroenterología y Endoscopia y Laboratorio Virchow – Vitória – ES – Brasil.

En un meta-análisis (2004), la sensibilidad de los criterios de Amsterdam I, varió de 54- 91% y la especificidad de 62-84%.²¹

Varios estudios investigaron la frecuencia del CCR sumado a la historia familiar de múltiples tumores extra-colónicos en el SL. En 1990, Vasen et al, demostraron en 24 familias con SL, 104 pacientes con CCR (diagnosticados en promedio a los 46 años). Se diagnosticaron además, sesenta y cinco tumores extra-colónicos en 20 familias, de los cuales los mas frecuentes fueron: carcinoma de endometrio, cáncer de estómago, y tumores del tracto urinario. Los resultados sugerían que esos tumores forman parte del Síndrome de Cáncer Hereditario.²² En 1999, los criterios de Diagnóstico fueron actualizados y se denominaron Criterios de Amsterdam II, incluyendo los cánceres extra-colónicos (endometrio, uréter o pelvis renal, intestino delgado, estómago y tracto biliar) como parte del espectro de este síndrome.²³

Criterios de Amsterdam II (AC II).²³

Familias que cumplen con los siguientes criterios.²³

- 1.- Tres o más parientes con cáncer asociado al HNPCC. (Cáncer Colo Rectal, cáncer endometrial, intestino delgado, uréter o pelvis renal) siendo uno de ellos, parientes de primer grado de los otros dos. La poliposis adenomatosa familiar, (PAF) debe ser excluida.
- 2.- Cáncer que compromete al menos dos generaciones sucesivas.
- 3.- Uno o más casos de cáncer diagnosticados antes de los 50 años.²³

En un meta-análisis de 2004, la sensibilidad de los Criterios de Amsterdam II, fue de 78% y la especificidad varió entre 46% y 68%. La probabilidad post-test de un resultado positivo fue de 0.61 y 0.46, para los criterios de Amsterdam I y Amsterdam II respectivamente. La probabilidad post-test de un resultado negativo fue de 0.17 y 0.21 para AC I y AC II respectivamente.²¹

En 2014, la Dirección de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos de América (EUA), relató que a pesar de la alta especificidad de 98%, los Criterios de Amsterdam II tienen una sensibilidad baja, de 22%. Por lo tanto, pueden ocurrir errores en familias con SL pero que no reúnen todos estos criterios.²⁴

Criterios de Bethesda²⁵

Debido a la baja sensibilidad de los Criterios de Amsterdam I, en 1996, el Grupo Colaborativo Internacional en HNPCC²⁵ desarrolló estos criterios, utilizados para seleccionar pacientes o familias de alto riesgo de SL, al presentar uno o más de los siguientes criterios:

- B-1.- Individuo con cáncer, en familias que cumplen Criterios de Amsterdam.
- B-2.- Individuos con dos tumores relacionados al HNPCC, incluido CCR sincrónico y metacrónico asociado a cáncer extra-colónico (endometrio, ovario, gástrico, hepato-biliar o cáncer de intestino delgado o carcinoma de pelvis renal o uréter).
- B3.- Individuos con CCR en un pariente de primer grado con CCR o cáncer extra-colónico relacionado al HNPCC o adenoma colorectal; uno de los tumores diagnosticados antes de los 45 años y adenomas antes de los 40 años.
- B4.- Individuos con CCR o cáncer endometrial diagnosticados antes de los 45 años.
- B5.- Individuos con cáncer de colon derecho con histopatología indiferenciada, diagnosticados antes de los 45 años.
- B6.- Individuos con CCR con células en anillo de sello, diagnosticados antes de los 45 años (Con más de 50% de células en anillo de sello).
- B7.- Individuos con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

Los Criterios de Bethesda²⁵ aumentaron la sensibilidad en 89%, pero redujeron la especificidad en 53% de acuerdo a un meta-análisis de Kievit et al. en 2004.²¹

Criterios de Bethesda modificado¹⁵

En 2004, se revisaron los Criterios de Bethesda, siendo actualmente aceptados para seleccionar a los pacientes para investigación de SL. Se recomienda incluir en investigación de SL al presentar uno o más de los Criterios de selección que aparecen a continuación:¹⁵

- 1.- CCR en menores de 50 años
- 2.- Tumor sincrónico o metacrónico, CCR u otro tumor relacionado al HNPCC*, a cualquier edad.
- 3.- CCR con histología de alta inestabilidad microsatélite antes de los 60 años (tumor con linfocitos infiltrantes, reacción linfocítica Crohn's like, mucinoso, con células indiferenciados en anillo de sello o crecimiento del patrón medular).
- 4.- CCR en uno o más parientes de primer o segundo grado con CCR u otros tumores relacionados al HNPCC*, al menos uno antes de los 50 años.
- 5.- CCR en dos o más parientes de primer o segundo grado u otros tumores relacionados al HNPCC* a cualquier edad.

* *Los tumores más frecuentemente asociados a SL son: Colorectal (con predominio en colon derecho) endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter, pelvis renal, tracto biliar, cerebro, intestino delgado, glándulas sebáceas y terato-acantoma.*¹⁵

Los Criterios de Bethesda, resultaron en un aumento de la sensibilidad en el diagnóstico a 82% y especificidad a 77%.²⁴ A pesar del aumento de la sensibilidad, estudios recientes demostraron que cerca del 50% de los pacientes con SL no cumplen los criterios de Bethesda Modificados y pueden permanecer sin diagnóstico.¹⁶

Los Criterios de Amsterdam II, son reconocidos como criterios de diagnóstico y los Criterios de Bethesda Modificados, son utilizados para seleccionar pacientes para investigación de SL.^{15,23}

Los individuos o familias que reúnen los Criterios de Amsterdam II, o uno de los Criterios de

Bethesda Modificados, deben ser considerados para investigación diagnóstica de SL. a través de Test de Inestabilidad Microsatélite por PCR (*multiplex-polymerase chain reaction*) o de Inmuno-histoquímica en el tumor, para evaluar las proteínas de reparación Mismatch (*MMR- mismatch repair*) MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 o EPCAM (que codifica la proteína EpCAM), con la subsecuente confirmación por Test Genético. Ante la imposibilidad de estudio del tumor, el paciente afectado puede ser considerado directamente para test genético.¹⁵

Desde el punto de vista clínico, los principales factores para sospecha diagnóstica de SL, después de excluir la Poliposis adenomatosa familiar son:

- Historia familiar detallada de CCR y tumores relacionados al SL, siendo esencial el análisis de al menos dos generaciones. (ideal 3 generaciones)
- CCR o cáncer de endometrio antes de los 50 años.
- Individuo con CCR o cáncer de endometrio, con un pariente de primer o segundo grado con cáncer relacionado a SL, diagnosticado antes de los 50 años.^{17,26}
- Individuo con CCR o cáncer de endometrio con dos o más parientes de primer o segundo grado con cáncer relacionado al SL diagnosticado a cualquier edad.^{17,26}
- CCR o cáncer de endometrio con IMS basado en test de inestabilidad microsatélite por PCR o inmuno-histoquímica para proteínas de MMR.²⁷
- CCR con características sugerentes de inestabilidad microsatélite: mucinoso, indiferenciado, con células en anillo de sello, medular, con intensa reacción linfocítica peritumoral tipo Crohn's like.^{8,15,28}

- Presencia de tumores colorectales y/o extra-colónicos sincrónicos o metacrónicos.^{8,15,16,26,27}

En un estudio de base poblacional de riesgo de cáncer en 202 familias con SL (con criterios de Amsterdam) en Utah, EUA,²⁹ el riesgo de CCR o endometrial estaba acentuadamente aumentado en parientes de primer, segundo y hasta tercer grado, en miembros de estas familias. Se ha observado un aumento significativo de cáncer en parientes de primer grado de familias con Criterios de Amsterdam, incluyendo CCR (SMR 10.10), de endometrio (SMR 5.89), estómago (SMR 2.90) intestino delgado (SMR, 7.72), próstata (SMR 1.94), riñón (SMR 3.22), vejiga (SMR 1.62), tiroides (SMR 2.26) y Linfoma no-Hodgkin (SMR 2.10). Los riesgos de CCR y de endometrio también estaban aumentados en parientes de segundo grado (SMR 4.31 y 2.70 respectivamente.), en familias con Criterios de Amsterdam.²⁹

El Panel NCCN (*National Comprehensive Cancer Network- Guideline*) 2018,¹⁶ actualizado en 2020,¹⁷ recomienda investigar el SL en pacientes con historia familiar de:^{16,17}

- 1.- Uno o más parientes de primer grado con CCR o endometrio en menores de 50 años.
- 2.- Uno o más parientes de primer grado con CCR o endometrio con tumor sincrónico o meta-crónico relacionado al SL.
- 3.- Dos o más parientes de primer o segundo grado con cáncer relacionado al SL, uno de ellos menor de 50 años.
- 4.- Tres o más parientes de primer o segundo grado, con Tumor relacionado al SL, a cualquier edad.^{16,17}

Algunos factores dificultan el diagnóstico de SL como: Familias pequeñas, causa de muerte desconocida en miembros de la familia, hijos adoptados, informaciones incorrectas sobre cáncer colo-rectal y otros tumores relacionados al SL, variaciones en la penetrancia y la expresión de la

mutación genética y mutaciones genéticas desconocidas.³⁰

Como desafío a futuro aparece una aplicación (App) de algoritmos, que se podría proyectar para el diagnóstico clínico y genético del SL, incluyendo el tratamiento correspondiente y las recomendaciones para el seguimiento.

MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO

Debido a la posibilidad de error en el diagnóstico de los criterios clínicos, se diseñaron y validaron, algunos modelos clínicos predictivos de riesgo para SL, disponibles “*on line*”, para seleccionar pacientes para investigación de esta enfermedad. Se consideran positivos con riesgo igual o >5%, pudiendo seguir con el test genético para identificación de mutaciones somáticas en las células germinales para un diagnóstico certero.^{16,31,32}

PREMM (<http://premm.dfci.harvard.edu>) este modelo es un algoritmo para predicción clínica, que estima la probabilidad acumulada del individuo, de ser portador de una mutación en la línea germinal de los genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 o EPCAM. Fue validado en 2017 por Kastrinos F. Et al.,³³ selecciona pacientes con riesgo igual o superior al 2,5, para la investigación del PREMM, con sensibilidad de 69% y especificidad de 90%.^{16,32,33}

TEST UNIVERSAL DE IMS

Como los criterios clínicos (Amsterdam II y Criterios de Bethesda modificados) pueden omitir, un número sustancial de pacientes con SL. Las directrices recientes recomiendan el Test Universal de IMS (A través del Test de IMS por PCR o inmuno-histoquímica), para todos los tumores colorectales y endometriales, como método de rastreo sistematizado de SL, independiente de la edad del paciente y/o de la historia familiar. La

implementación de *triage* universal, aumentaría la tasa de detección de SL.^{16,32,34,35} El test Universal de IMS también se ha recomendado actualmente a todos los pacientes con cáncer gástrico.³⁶

La inestabilidad microsátélite (IMS), en el SL esta presente en el 90% de los casos de CCR o tumor extra-colónico, como endometrio o estómago.^{4,9,10,15,16,17,26,32,37} También se encontró en el 40-80% de los adenomas colo-rectales.^{17,32,26,38,39}

En el 2019, un meta-análisis de Dabir et al, confirmó que la deficiencia de reparación de *mismatch* del DNA (dMMR) y la IMS estaban presentes en el 69.5% de los adenomas convencionales, en pacientes con SL, comparado con 2.8% en pacientes no seleccionados,⁴⁰ siendo más frecuentes en adenomas de más de 10 mm (81%) y con histología avanzada: adenomas vellosos (84%) y adenomas con displasia de alto grado (88%), según estudios previos.^{40,41}

Un mecanismo para esa alteración es, que los pólipos adenomatosos, se pueden desarrollar inicialmente en el colon de pacientes con SL, por la vía habitual de WNT (inactivación de control de señales WNT- "*WNT signaling pathways*"- en una célula epitelial, generalmente a través de la pérdida bialélica del gen APC), y que la deficiencia de MMR se desarrolle más tardíamente, acelerando las características de crecimiento del adenoma con un acúmulo de mutaciones adicionales necesarias para la malignización.^{42,43}

Una atención detallada a la historia familiar de CCR o tumor extra-colónico, es de extrema importancia. El patólogo también desempeña un rol importante al alertar al médico para derivar al paciente a consejo genético y test de diagnóstico a través de inmuno-histoquímica para evaluar la expresión de proteínas de reparación Mismatch. (MMR) MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y ocasionalmente EPCAM o del test de IMS por PCR.²⁸

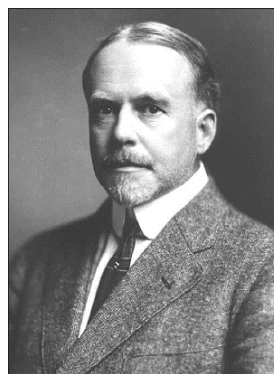
VARIANTES DEL SL

SL se puede manifestar clínicamente, en ocasiones, en la formas de dos variantes: Síndrome de Turcot y Síndrome de Muir Torre.

1- Síndrome de Turcot. - Descrito en 1959, y caracterizada por la presencia de glioblastoma multiforme cerebral entre los 20 -40 años y meduloblastoma cerebeloso, en presencia de historia familiar de CCR. En el Síndrome de Lynch, causado por mutaciones genéticas MLH1 y PMS2, además puede ser considerado una variante de la Poliposis Adenomatosa Familiar del Colon. (PAF), causada por la mutación del gen APC.⁴⁴

2.- Síndrome de Muir-Torre - Incluido en 1991, por el Profesor Henry W Lynch,⁴⁵ como una variante de SL y causado por mutaciones en los genes de reparación Mismatch MLH1 y MSH2, y se caracteriza por la presencia de CCR y cáncer endometrial asociado a neoplasias sebáceas, querato-acantomas y quistes epidérmicos.

HISTORIA Y TERMINOLOGÍA DEL SÍNDROME DE LYNCH



Dr. Alfred Scott Warthin
(1866 – 1931)

HISTORIA (Figura 6). En 1913, el **Dr. Alfred Scott Warthin**⁴⁶ (Nació el 21 de octubre de 1866 en Greensburg – Indiana EUA, y falleció el 23 de mayo de 1931), profesor y director de patología de la Universidad de Michigan, Ann Arbor -

Michigan EUA, describió una familia con alta incidencia de cáncer.: CCR, cáncer de estómago y de endometrio, en dos generaciones sucesivas (*Arch Intern Med* 1913),⁴⁶⁻⁴⁸ denominada "**familia "G"**".⁴⁹

La mayoría de los miembros de esta familia falleció de uno de estos tumores.⁴⁹ (Figura 5)

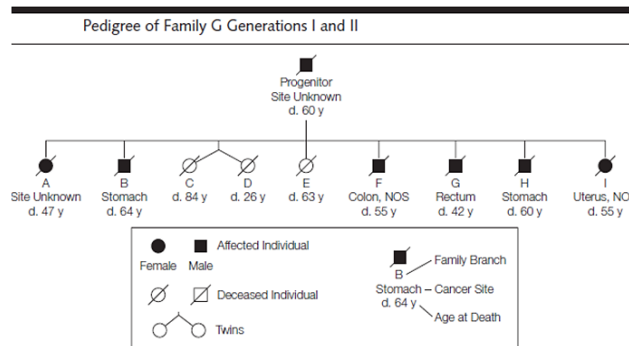


Figura 5 Pedigree of Family G Generations I and II.

Warthin AS, falleció en 1931, pero en 1936, sus colegas Hauser IJ y Carl V. Weller (*Am J Cancer 1936*) (50), publicaron un relato adicional sobre cáncer en la familia descrita por Warthin, conforme a la descripción de Boland CR y Henry Lynch en una revisión de la historia de SL.⁵¹



Prof. Dr. Henry T. Lynch
1928 - 2019

El significado de la agregación del cáncer en la “Familia G”, no se apreció hasta muchos años después, cuando en 1966, Prof. Dr Henry T. Lynch (*Arch Intern Med 1966*) describió dos familias con cáncer colorectal hereditario, con la denominación de “Síndrome de Cáncer Familiar” (CFS- “*Cancer Family Syndrome*”).^{49,52}

En 1971, Lynch HT y Krush AJ (*Cancer 1971*),⁵³ volvieron a visitar a la “Familia G”, descrita por Warthin AS y organizaron una reunión familiar en las proximidades de la ciudad de Ann Arbor-Mi -EUA. Realizaron una investigación detallada, médica y genética, obteniendo datos de más de 650

miembros de esta familia, (entre los cuales, 95 ya habían adquirido un cáncer avanzado.) y observaron en las generaciones anteriores, de 1895 a 1970, además del CCR, un aumento de cánceres extra-colónicos, con predominio del cáncer de endometrio. Henry Lynch reconoció la naturaleza de la herencia autosómica dominante y se refirió al síndrome como “Síndrome de Cáncer familiar”,⁵³ conforme a lo descrito por Boland CR y Henry Lynch en una revisión de la historia del SL.⁵¹

Entre 1978 y 1981, se evaluaron las familias con cáncer. Contrariamente a los conceptos de la época, el Prof. Henry T Lynch recolectó y guardó muestras de tumores para futuros análisis de DNA.⁵⁴ Sin embargo, solo en la década de 1980, se reconocieron sus estudios en genética, cuando se identificaron los primeros genes y se asociaron con el cáncer familiar.^{51,54}

En 1982, Henry T Lynch describió la presentación clínica de dos fenotipos diferentes de Síndrome de Cáncer Familiar, con respecto a la presencia de tumores extra-colónicos.⁵⁵ En 1984, estos dos fenotipos diferentes de HNPCC, como se denominaron por años, fueron reconocidos y denominados Síndrome de Lynch I y II, diferenciados de: I.- Familias con CCR exclusivamente, de II familias con presencia de tumores extra-colónicos, respectivamente.^{8,56,57}

En 1985, Henry T Lynch propuso el término **Cáncer Colorectal Hereditario sin Poliposis**. (HNPCC), para incluir tanto en Síndrome de Lynch I como el II,⁵⁵ destacando la ausencia del fenotipo de la poliposis colónica en este síndrome genético, teniendo como factores: Atención al diagnóstico de CCR (predominio en colon derecho) o cáncer de endometrio u otros tumores extra-colónicos, en varios miembros de una misma familia, uno menor de 50 años, con al menos dos generaciones sucesivas afectadas, con mayor riesgo de tumores sincrónicos o metacrónicos.^{51,55,58}

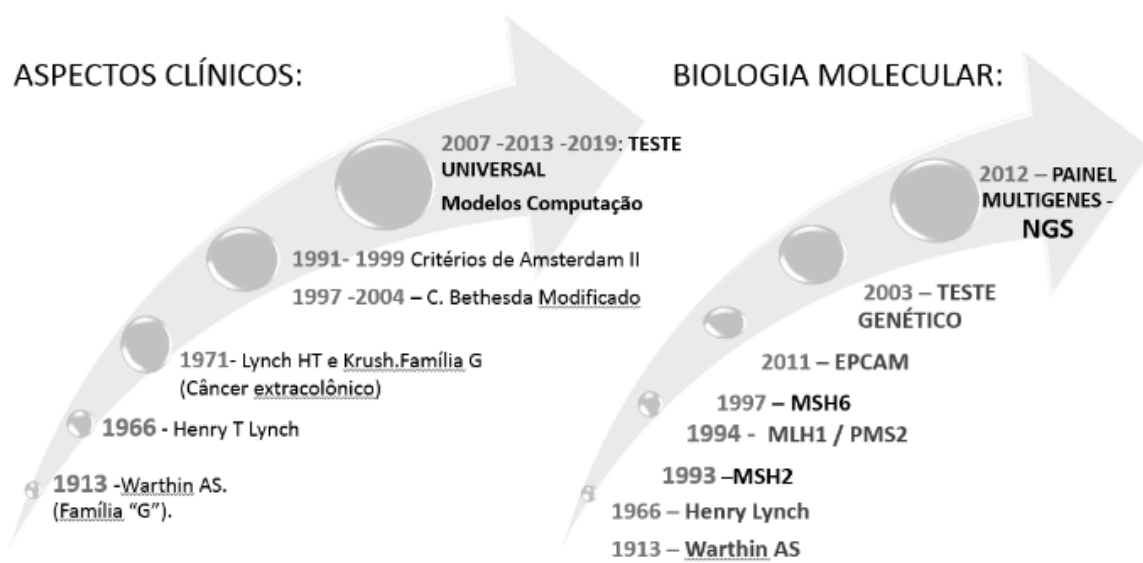


FIGURA 6 - História del síndrome de Lynch.

En 1987, Mecklin JP et al.⁵⁹ reportaron la primera evidencia de frecuencia de cáncer en HNP-CC, estimando que el 5% de los cánceres colo-rectales surgen por herencia de un gen de acción dominante, con predilección por el colon derecho.^{57,59}

Los términos de Síndrome de Lynch I y II, se usaron por primera vez para distinguir a las familias con CCR exclusivo (S. De Lynch I), de familias con varios espectros de cáncer (S de Lynch II).^{51,56}

El término HNPCC - “Cáncer Colorectal Hereditario No poliposo” fue aceptado durante el *Workshop de Amsterdam* en 1990, y se publicó en 1991, cuando se elaboraron los Criterios de Diagnóstico, denominados Criterios de Amsterdam, por el Grupo Internacional de Colaboración sobre Cáncer Colorectal Hereditario No poliposo (*ICG-HNP-CC- International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*).²⁰

En 2005, Douglas JA et al,⁶⁰ de la Universidad de Michigan, evaluaron 5 generaciones de la “Familia G” descrita originalmente por Warthin,⁴⁶ con 929

descendientes. Se ha informado que la mutación del gen MSH2 causa el síndrome genético en esta familia, con un total de 85 casos de cáncer notificados: 56 casos de CCR con edad promedio de 55 años (23-93 años - SIR 3.20 - CI 95%), 16 de cáncer de endometrio con edad media de 53 años (39-78 años - SIR 3,51 - IC 95%), 8 de estómago con edad media de 62 años (SIR 44-76 años SIR 1,57 IC 95%), 4 de tumor cerebral a una edad promedio de 44 años (23- SIR de 59 años 2,47 - IC 95%) y 1 de ovario a una edad media de 44 años (SIR 0,37 IC 95%), en un total de 74 individuos, ocho de ellos con dos a cinco tumores primarios, sin mayor riesgo de cáncer gástrico en estas generaciones.⁶⁰

TERMINOLOGÍA

El término *Cáncer Colo-rectal Hereditario sin Poliposis* (HNPCC), introducido por Henry Lynch en 1985 y aceptado durante el *Workshop de Amsterdam* en 1990, aunque todavía se describe habitualmente en la literatura actual, se consideró inapropiado en 2004, durante la revisión de los Criterios de Bethesda. Modificado, al no incluir tumores extra-colónicos, pasando a denominarse síndrome de Lynch.¹⁵

El término síndrome de Lynch debe utilizarse únicamente para pacientes o familias con mutación genética identificada, como describen Vasen et al, en la Guía para el abordaje clínico del síndrome de Lynch del Grupo de expertos de Mallorca (*European Experts on Hereditary Gastrointestinal Cancer in Palma de Mallorca*), en 2007.³⁴

Sin embargo, las familias con Criterios Diagnósticos de Amsterdam, pero sin una mutación genética identificada, deben tener vigilancia como en LS.^{17,24,34}

Actualmente, las personas o familias que cumplen con los Criterios Amsterdam II o uno de los Criterios Bethesda Modificados, con CRC-H-MSI y prueba genética negativa, deben denominarse **Síndrome similar a Lynch (LLS - Lynch-like Syndrome)**. Las familias que cumplen con los criterios de diagnóstico de Amsterdam, pero sin mutación genética identificada y sin IMS en el tumor, se conocen como **Cáncer Colorrectal Familiar tipo X – FCRCTX (Cáncer Familiar Colorrectal Tipo X)**.²⁴

MUTACIONES GENÉTICAS QUE CAUSAN SÍNDROME DE LYNCH

SL es causado por la mutación de uno de los genes de reparación de errores de apareamiento (MMR) MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 o deleciones en EPCAM. Las mutaciones en los genes MLH1 y MSH2 representan el 90% de los casos,⁶¹ seguidas de mutaciones en los genes MSH6 (62) y PMS2.⁶³

La mutación genética de la transmisión hereditaria autosómica dominante en estos genes conduce a la inactivación de estos genes, con la consiguiente pérdida de expresión de sus proteínas de reparación de errores de apareamiento (MMR). Más raramente, el síndrome de Lynch puede ser causado por deleciones de EPCAM, vinculadas al gen MSH2. Sin embargo, al menos 1/3 de los pacientes que cumplen los criterios de Amsterdam y con un

tumor IMS permanecen con una mutación genética no identificada.⁶⁴

HISTORIA DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS Y SU INFLUENCIA EN LAS VARIACIONES FENOTÍPICAS EN EL SÍNDROME DE LYNCH

De 1960 a 1992, hubo un lento progreso en el estudio de la carcinogénesis por LS. En 1989-90, Bert Vogelstein propuso que la pérdida secuencial de fragmentos específicos de ADN cromosómico (Pérdida de “heterocigosidad” o LOH) era una parte fundamental de la carcinogénesis colorrectal. (113-114)

En 1992, Perucho M et al. observaron, mediante la técnica de PCR, cambios en fragmentos de ADN amplificados en tejidos tumorales, concretamente aquellos que pasaban a contener secuencias simples repetitivas denominadas “microsatélites”, siendo propuesto como una vía alternativa para el CCR. Sin embargo, su descubrimiento fue inicialmente desacreditado.^{51,65,66} En 1993, Stephen Thibodeau también observó la presencia de IMS, que se correlacionó inversamente con los eventos de LOH descritos por el grupo de Vogelstein, con predominio en el colon derecho y con mejor supervivencia.⁶³

Al mismo tiempo, un consorcio internacional que incluía a Berg Vogelstein, Albert de la Chapelle, Lauri Aaltonen y Paivi Peltomaki, estaba utilizando marcadores de microsatélites en agrupaciones familiares de CCR. El 13 de marzo de 1993, Lauri A Aaltonen identificó un vínculo significativo con el síndrome de Lynch en el cromosoma 2p, utilizando el marcador microsatélite D2S123, asumiendo la presencia de un gen supresor cerca de este sitio.^{67,68}

Peltomaki y Aaltonen et al⁶⁷ describieron dos genes en el cromosoma 2 asociados con SL,

posteriormente identificados como marcadores microsatélites anónimos en el cromosoma 2.⁶⁷ Se encontró IMS en el tejido CCR en lugar de LOH.⁶⁸ Estos tres estudios revolucionarios (International Consortium y Thibodeau) fueron publicados en el mismo número de Science el 7 de mayo de 1993. Perucho, quien inicialmente había resaltado la IMS y propuso un camino alternativo en carcinogénesis, luego publicó su artículo unas semanas más tarde.^{51, 66} MutS, MutL, MutH y UvrD se vincularon a errores de reparación de MMR en 1980.^{69, 70}

Desde 1993, se ha reconocido que mutaciones en los genes MMR causan el síndrome de Lynch. La mutación del gen MSH2 fue descrita por primera vez por Fishel et al,⁷¹ y, dos semanas después, también por Leach et al.⁷²

Un ejemplo importante es la deleción genómica del exón 16 del gen MLH1, que se ha denominado mutación “Finlandia 1”.^{73,74} La mutación del gen de reparación MLH1 fue identificada en 1994 por Bronner et al⁷⁵ y Papadopoulos et al.⁷⁶

En 1994 se describió la participación de la mutación⁷⁷ del gen PMS2 y en 1996 la asociación de genes MMR con SL fue confirmada por Kinzler y Vogelstein B.⁶¹

La mutación del gen MSH6 fue atribuida como la causa de SL en 1997 por Miyaki et al.⁶²

En 1994, se describió el fenómeno epigenético de la metilación del ADN, que previene la amplificación de un gen EPCAM^{78,79}. Más raro es que, el síndrome de Lynch puede ser causado por inactivación monoalélica por deleciones en el extremo 3' de EPCAM (*Epithelial Cell Adhesion Molecule Gene*), que induce la inactivación del gen MSH2, mediante mutación epigenética (metilación en las islas CpG o Citosina-Fosfato-Guanina), asociada a la pérdida de la proteína MSH2. Las mutaciones de EPCAM también se han asociado con el síndrome de enteropatía copetuda congénita

hereditaria (CTE – *Congenital Tufting Enteropathy*) por inactivación bialélica, con pérdida de la proteína EpCAM, que no ocurre en el SL per se.^{80,81,82}

Pueden ocurrir diferencias en el fenotipo tumoral de acuerdo con la mutación del gen de reparación de errores de apareamiento (MMR) (Figura 7):

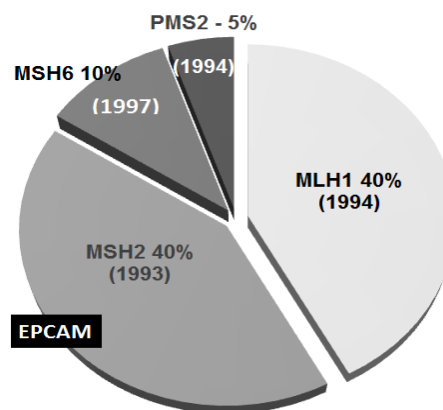


Figura 7 - Prevalencia de mutaciones en genes MMR en pacientes con SL.

El riesgo acumulado de desarrollar cáncer varía del 30% al 80% en SL.^{26,83} El riesgo acumulado de CCR y cáncer extra-colónico, así como la edad de presentación, varían según la mutación genética, el sexo y los factores ambientales.^{16,26,83,84} El riesgo de CCR en la mutación MLH1 y MSH2 varía entre 27% - 74% para hombres y 22% -61% para mujeres; en la mutación MSH6 varía entre el 22% y el 69% para los hombres y entre el 10% y el 30% para las mujeres; y en la mutación PMS2 del 20% en hombres y del 15% en mujeres.^{16,84} (Gráfico 1).

En otro estudio de cohorte prospectivo internacional reciente, que incluyó a más de 3000 portadores de la mutación genética, la incidencia acumulada de cualquier cáncer hasta los 75 años fue del 76% para la mutación del gen MLH1, del 80% para MSH2 y del 61% para MSH6. La incidencia acumulada de CCR fue del 46%, 43%, 15% y 0%

para pacientes con mutaciones patógenas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, respectivamente, tras un seguimiento medio de 7,8 años. Para el cáncer de endometrio, el riesgo acumulado fue del 43% para aquellas con la mutación MLH1, 57% para MSH2 y 46% para MSH6, y para el cáncer de ovario fue del 10% para la mutación MLH1, 17% para MSH2 y 13% para MSH6. La mayoría de los cánceres ginecológicos ocurrieron antes de los 60 años. El riesgo acumulado de cáncer de estómago fue mayor para los pacientes con MLH1 y MSH2: 7% y 8% respectivamente. El riesgo acumulado de cáncer del tracto urinario para los pacientes con la mutación MSH2 fue del 25% en comparación con el 8% para MLH1 y el 11% para MSH6 y se presentó predominantemente en ancianos.^{26,85}

Una revisión sistemática de 881 personas, de 344 familias en América Latina, identificó mutaciones de MMR en el 47% de las familias que cumplían con los Criterios Amsterdam II o uno de los Criterios de Bethesda Modificados. El CCR se presentó a la edad de 32 a 45 años y el cáncer de endometrio a la edad de 43 a 51 años. De los 410 portadores de mutaciones MMR, se identificaron los siguientes: MLH1 en 53,9%; MSH2 en 32,4%, MSH6 en 9,5%, PMS2 en 3,4% y deleciones en EPCAM en 0,8%.⁸⁶

El sitio web www.PLSD.eu, basado en una serie de ocho publicaciones de la base de datos prospectiva del Síndrome de Lynch, demuestra un riesgo acumulativo de cáncer colo-rectal y endometrial en SL, que varía según la edad, la mutación genética y el sexo en pacientes con SL sometidos a colonoscopia, analizados por Grupos sin cáncer previo y con cáncer previo o independiente, en cualquier otro órgano. Sin embargo, las estimaciones de riesgo para pacientes con PMS2 deben interpretarse con precaución en este estudio.^{83,85,87,88,89,90,91,92} (**Gráfico 1** - adaptado del sitio web: www.PLSD.eu).

Personas con mutación del gen MLH1 (homólogo 1 de MutL)

En el síndrome de Lynch, las personas con mutación del gen MLH1 tienen una incidencia acumulada de CCR del 72% y también pueden estar asociadas con cánceres extra-colónicos, siendo el más común el cáncer de endometrio, además del cáncer de ovario, páncreas y adenocarcinoma gástrico tipo intestinal. En un estudio de cohorte internacional prospectivo, que incluyó a más de 3000 portadores de la mutación, la incidencia acumulada de CCR a los 75 años fue del 46%, de

Edad	MLH1			MSH2			MSH6			PMS2
	Hombre	Mujer	Ambos (H/M)	Hombre	Mujer	Ambos (H/M)	Hombre	Mujer	Ambos (H/M)	Ambos (H/M)
25	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
40	16.4%	11.8%	14.0%	9.9%	6.9%	8.2%	6.3%	2.5%	4.4%	0%
50	33.6%	20.8%	26.6%	18.1%	16.9%	17.4%	6.3%	4.4%	5.4%	0%
60	45.2%	32.2%	38.1%	34.1%	26.2%	29.2%	8.9%	8.9%	9.3%	0%
70	52.8%	44.1%	48.2%	46.3%	41.9%	43.7%	11.7%	20.3%	17.6%	3.4%
75	57.1%	48.3%	52.4%	51.4%	46.6%	48.5%	18.2%	20.3%	19.8%	10.4%

GRÁFICO 1 - RIESGO ACUMULADO DE CRC SEGÚN MUTACIÓN MMR, EDAD Y SEXO. Adaptado del sitio web de la base de datos prospectiva del síndrome de Lynch (PLSD): www.PLSD.eu. Última consulta en septiembre de 2020.

cáncer de endometrio del 43% y de cáncer de ovario del 10%.⁸⁵

En 2019, en otro estudio observacional prospectivo multi-céntrico internacional, en una cohorte de 6350 pacientes con mutación patógena de MMR, reclutados recientemente para la base de datos prospectiva del síndrome de Lynch, los riesgos de cáncer de colon, estómago, intestino delgado y vías biliares, la vesícula biliar y el páncreas fueron mayores en hombres que en mujeres con la mutación patógena MLH1.⁸⁷

De acuerdo con la guía del panel de la NCCN de 2020,¹⁷ la edad promedio de presentación del CCR en pacientes con la mutación MLH1 es de 44 años y el riesgo acumulado es de 46% a 61%; para el cáncer de endometrio: 44 años y 34% - 54%; ovario: 46 años y 4% - 20%; pelvis renal y / o uréter 59-60 años y 0,2% - 7%; vejiga 59 años y 2% - 7%; estómago 52 años y 5% - 7%; intestino delgado 47 años y 0,4% - 11%; páncreas (edad - sin datos) y 6,2%, vías biliares 50 años y 1,9% - 3,7%; próstata 63 años y 4,4% - 11,6% (vs 11,6% en la población general); mama (mujer) (edad - sin datos) 10,6% - 18,6% (frente a 12,8% en la población general); cerebro (edad - sin datos) y 0,7% - 1,7%, respectivamente.¹⁷ (Figura 3).

La mutación del gen MLH1 también puede estar presente en la génesis de CCR esporádico con IMS (CCR H-MSI esporádico), secundaria a una mutación epigenética (adquirida sin componente hereditario) por hipermetilación del ADN, como veremos a continuación.

Personas con mutación del gen MSH2 (homólogo 2 de MutS)

Tienen una mayor incidencia de cáncer extra-colónico en el 48-61% de los casos (endometrio, gástrico, ovario y riñón), en comparación con las

personas con mutaciones del gen MLH1 (11-42%).^{93,94}

En un estudio de cohorte internacional prospectivo que incluyó a más de 3000 portadoras de la mutación genética, la incidencia acumulada de CCR, hasta los 75 años de edad, en la mutación MSH2 fue del 43%, frente al 46% en MLH1, el cáncer de endometrio el 57% frente al 43% en Mutación MLH1 y cáncer de ovario 17%.⁸⁵

En 2019, otro estudio observacional multi-céntrico internacional prospectivo, en una cohorte de 6350 mutantes con mutaciones del gen MMR, recientemente reclutados en la base de datos prospectiva del síndrome de Lynch, en la edad adulta temprana, con mutaciones en el gen MSH2 de ambos sexos, tenían el mismo alto riesgo de CCR. En la vejez, los pacientes con variantes de MSH2 mostraron un riesgo relativamente alto de Tumores del tracto urinario superior, próstata, gastrointestinal superior y cerebrales.⁸⁷

Según la directriz del panel de la NCCN de 2020,¹⁷ la presentación estimada de CCR en pacientes con mutación de MSH2 es, en promedio, de 44 años y el riesgo acumulado es de 33% - 52%; y para el cáncer de endometrio: 47-48 años de edad y un riesgo acumulativo del 21% al 57%; ovario: 43 años y 8% - 38%; pelvis renal y / o uréter 54-61 años y 2,2 - 28%; vejiga 59 años y 4,4-12%; gástrico 52 años y 0,2% - 9%; intestino delgado 48 años y 1,1% - 10%; páncreas (edad - sin datos) y 0,5 - 1,6%, vías biliares 57 años y 0,02% - 1,7%; próstata 59-63 años y 3,9 - 15,9% (comparado con 11,6% en la población general); mama (mujer) (edad - sin datos) 1,5% - 12,8% (frente a 12,8% en la población general); cerebro (edad - sin datos) y 2,5% - 7,7%, respectivamente.¹⁷ (Figura 3).

Personas con una mutación del gen MSH6 (homólogo 6 de MutS)

Existe una menor prevalencia de cáncer colo-rectal en personas con mutaciones en el gen MSH6, que pueden manifestarse unos 10 años después (entre 54 y 64 años) que las personas con otras mutaciones en los genes MMR,⁹⁵ (Wijnen et al en 1999.⁹⁶ Peltomaki et al en 2001.⁹⁷ Wagner et al en 2001.⁹⁸ Hendriks et al en 2004.⁹⁹ con menor riesgo en mujeres ($P = 0,0049$),¹⁰⁰ que tienen un mayor riesgo de cáncer de endometrio (71%), en comparación con otros órganos, incluido el CCR,^{94,99,101} como también lo demostraron recientemente Domingues-Valentin et al en un estudio observacional prospectivo multicéntrico internacional, en una serie de 6.350 portadores de mutación genética confirmada.⁸⁷

El cáncer de endometrio también puede presentarse en la vejez en estos pacientes, en comparación con aquellos con mutaciones MLH1 y MSH2^{92, 95}. En un estudio de cohorte internacional prospectivo que incluyó a más de 3000 pacientes con mutación del gen MMR, la incidencia acumulada de CCR hasta los 75 años, en pacientes con la mutación MSH6 fue del 15%, del 43% para el cáncer de endometrio y del 13% para el cáncer de ovario.⁸⁵

Algunas guías recomiendan iniciar la colonoscopia unos 10 años después de la recomendación convencional, es decir, a los 35 años, en pacientes con mutaciones en los genes MSH6 y PMS2 o 10 años antes de la edad del familiar más joven afectado por el cáncer. Sin embargo, esta recomendación no es universalmente aceptada. El debate es complejo debido a la rareza de SL y la falta de estudios con mayor evidencia científica.^{16,26,95,99}

Según las directrices del panel de la NCCN de 2020,¹⁷ la estimación de la presentación de CCR en portadores de la mutación genética MSH6 tiene un promedio de 42 a 69 años de edad y el riesgo acumulado es del 10% al 44%; y para el cáncer de endometrio: 53-55 años y riesgo acumulado del

16% al 49%; para el cáncer de ovario: 46 años y 1-13% de pelvis renal y/o uréter, 65-69 años y 0.7-5.5% de vejiga 71 años y 1-8.2% con solo 2 casos de cáncer gástrico a los 45-81 años y riesgo acumulado de 1-7.9%; de intestino delgado 54 años y 1-4%; de páncreas (sin datos de edad) y 1.4-1.6% de vías biliares (sin datos de edad) y 0.2-1%; de próstata 63 años y 2.5%-11.6% (vs 11.6% en la población general), de mama (mujeres) (sin datos de edad) 11,1-12.8% (comparado con 12.8% en la población general; de cerebro 43-45 años y 0.8-1.8% respectivamente.¹⁷ (Figura 3).

El CCR, derivado de mutación MSH6, puede presentarse como un fenotipo diferente de los otros genes MMR, con bajo grado de inestabilidad microsatélite, con predominio de cáncer en colon distal.^{102,103} Con baja o ausente presencia de IMS en CCR en individuos con alta sospecha de SL, no excluye la presencia de mutación MSH6. (102-103) La inmuno-histoquímica para proteínas MMR es el método más eficaz para el diagnóstico de esta mutación y puede dirigir el test genético en forma individual para una mutación específica (preferentemente por la secuenciación de última generación NGS. – “Next Generation DNA Sequencing Genetic Test” o “Técnica de MLPA-“Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Personas con mutación del gene PMS2 (Post-meiotic Segregation 2)

Representan una incidencia acumulada de CCR de 18% (15-20%), con predominio en colon derecho, seguido por cáncer endometrial (15%) y otros cánceres extra-colónicos, menos frecuentes, ligados al SL (35-32%) (12-24-85-104). El estudio prospectivo observacional multi-céntrico, de base de datos- *Prospective Lynch Syndrome Database* (PLSD) no demostró aumento en el riesgo de cáncer en portadores de mutación del gene PMS2, antes de

los 40 años, resaltando que esta información debe ser interpretada con cautela.^{85, 91, 92, 105, 107}

Estos pacientes también presentan un menor riesgo de cáncer de endometrio, comparados con otras mutaciones del MMR.^{85, 91, 92, 106}

En un estudio multi-céntrico observacional prospectivo (PLSD), con una serie de 6.350 casos genéticamente confirmados, en el 2019, no se demostró ningún cáncer colo-rectal, endometrial, de ovario o del tracto urinario, antes de los 50 años en portadores de la mutación PMS2.⁸⁸ Otro estudio demostró un menor riesgo de metástasis a linfáticos regionales.¹⁰⁷

De acuerdo a las guías del panel NCCN de 2020,¹⁷ la presentación de CCR en portadores de la mutación PMS2, se estima en promedio entre los 61-66 años y con riesgo acumulado estimado de 8.7-20%; de cáncer de endometrio entre 49-50 años y 13-26%; de ovario entre 51-59 años y 3%; de pelvis renal y/o uréter (sin datos de edad) y 1-3.7%; de vejiga 71 años y 1-2.4%; de estómago: datos inadecuados; intestino delgado: caso único a los 59 años y 0,1% - 0,3%; páncreas (edad - sin datos) y $\leq 1\%$ - 1,6%, vías biliares (edad - sin datos) y 0,2% - $\leq 1\%$; cáncer de próstata (edad - sin datos) y 4,6% - 11,6% (frente al 11,6% de la población general); mama (mujer) (edad - sin datos) 8,1% - 12,8% (en comparación con 12,8% en la población general); edad cerebral 40 y 0,6% - $\leq 1\%$, respectivamente.¹⁷ (Figura 3).

Algunas guías recomiendan iniciar la vigilancia por colonoscopia, en pacientes con la mutación del gen PMS2, a partir de los 35 o 10 años antes de la edad del familiar afectado más joven. Sin embargo, otras guías recomiendan el enfoque estandarizado para SL,^{16, 26, 95, 99} y se recomienda precaución al interpretar los datos del estudio, debido a la rareza de este síndrome genético y especialmente en la forma de mutación del gen PMS2.

Individuos con Delección en EPCAM (Gen de la Molécula de Adhesión de Células Epiteliales):

La delección EPCAM corresponde al 1 al 3%⁸² al 6.3%⁹⁴ de los casos de SL. Este gen codifica la proteína de adhesión de células epiteliales. Su delección aumenta el riesgo de CCR y tumores extra-colónicos. Las delecciones del gen EPCAM inducen una lectura transcripcional del alelo EPCAM mutado, con inactivación epigenética, por hipermetilación, del gen MSH2 (fusión MSH2 / EPCAM) y consecuente silenciamiento del gen MSH2.¹⁰⁸ Por tanto, los portadores de la mutación EPCAM tienen características similares a las portadores de la mutación MSH2, con un mayor riesgo de CCR con 75% de penetrancia^{109, 110} y de acuerdo con una alta expresión de EPCAM en células madre de cáncer colo-rectal¹¹¹ y la presencia de tumores extra-colónicos^{109, 110, 111}. Sin embargo, el riesgo de cáncer de endometrio en todo el grupo de pacientes con la delección EPCAM es significativamente menor que en aquellos con la mutación MSH2,^{110, 111} con alrededor del 12% de penetrancia,¹¹⁰ pero el riesgo real parece depender del tamaño y la ubicación de la delección EPCAM.¹¹¹

Los pacientes con SL con antecedentes personales de cáncer, tienen un mayor riesgo de CCR o cáncer extra-colónico posterior.

Este riesgo es ligeramente superior al de los pacientes con LS sin antecedentes de cáncer, aunque no es estadísticamente significativo. En 2017, un estudio prospectivo de 10 países, (91) 318 de 1273 pacientes con SL con cáncer previamente (25,7%) desarrollaron 341 cánceres posteriores, incluyendo colo-rectal (n = 147, 43%), tracto gastrointestinal superior, páncreas o vías biliares. (n = 37, 11%) y tracto urinario (n = 32, 10%). Las incidencias acumuladas entre 40 y 70 años fueron del 73% para los portadores patógenos de la

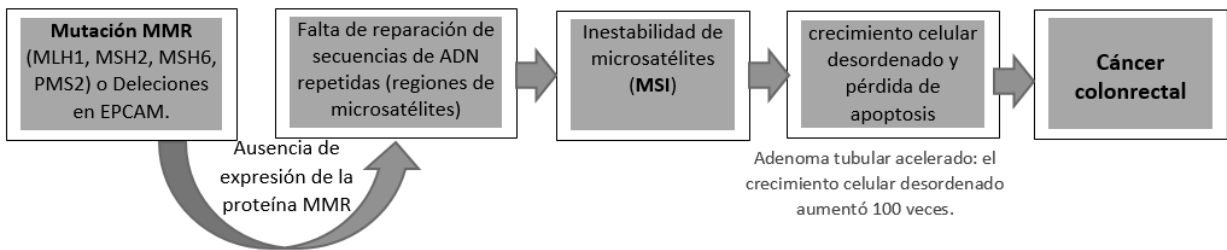


Figura 8 - Vía de inestabilidad de microsatélites (IMS)

mutación del gen MLH1, del 76% para los portadores de la mutación MSH2 y del 52% para MSH6. Para el CCR, las incidencias acumuladas fueron del 46%, 48% y 23%, respectivamente.⁹¹

DIFERENCIAS EN CARCINOGENÉISIS Y DIAGNÓSTICO DE INESTABILIDAD MICROSATÉLITE (IMS)

Las diferencias en la embriogénesis del colon derecho e izquierdo se reflejan en la carcinogénesis y el fenotipo del cáncer colo-rectal, variando según el sexo, la edad, el microbioma, el estilo de vida, los hábitos alimentarios, la obesidad, los factores ambientales, los cambios genéticos y epigenéticos. Es importante conocer aspectos de la carcinogénesis colo-rectal para diferenciar el CCR esporádico del CCR del Síndrome de Lynch.¹¹²

Los estudios informan sobre tres mecanismos principales de carcinogénesis colo-rectal:

1. **Vía de inestabilidad cromosómica (CIN - vía de inestabilidad cromosómica) (vía tradicional):** Según Vogelstein B ¹¹³ y Fearon ER ¹¹⁴, esta vía representa el 75% de todos los casos de CCR.
2. **Através del fenotipo metilador de isla CpG (vía CIMP):**^{115, 116, 117, 118} La vía alternativa representa el 20% de todos los casos de CCR. Se caracteriza por el fenómeno epigenético de metilación del ADN - dMMR (deficiencia de

reparación de desajustes) con pérdida de expresión del gen MLH1 (silenciamiento epigenético), a menudo asociado con la mutación BRAF y, más raramente, con hipermetilación del gen supresor de tumores MGMT (O6-metilguanina -DNA metiltransferasa), siendo responsable de CCR esporádico con alta inestabilidad de microsatélites (*MSI-High* = *MSI-H*).

3. **Vía de inestabilidad de microsatélites (IMS)** O deficiencia de reparación de desajustes de ADN (dMMR), responsable de al menos el 15% de todos los casos de CCR, con solo el 3% de los asociados con SL (**Figuras 1 y 8**).^{115,116,117,118.}

Puede haber una superposición entre el fenotipo CIMP y dMMR / MSI.¹¹⁹

Leggett y Whitehall,¹²⁰ propusieron un modelo integral de carcinogénesis colorrectal, siguiendo las vías predominantes para el desarrollo de CCR esporádico:

- (1) **vía tradicional**, caracterizada por la mutación del gen APC (*APC-adenomatous polyposis coli*) e inestabilidad cromosómica (CIN), lo que da como resultado tumores microsatélites estables (MSS), CIMP negativos, BRAF y KRAS de tipo salvaje;
- (2) **vía alternativa**, en la que la mutación KRAS o APC precede al desarrollo de tumores MSS CIMP-low y

- (3) **vía serrada**, en la que la mutación del proto-oncogén BRAF puede inducir cáncer colorrectal con el fenotipo MSI-high (MSI-H), CIMP-high (CIMP-H) o posiblemente MSS, CIMP-H.^{116,120}

La vía de la carcinogénesis influye en la ubicación del CCR. El CCR esporádico (CCR) derivado de la vía CIMP (vía alternativa) y el CCR MSI-H de SL tienen más probabilidades de presentarse en el colon derecho y es más probable que se presenten tumores con Inestabilidad Cromosómica (CIN) (vía tradicional) en el colon izquierdo.¹¹²

1- Vía de inestabilidad cromosómica (CIN) y activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico - EGFR (*Epidermal Grow Factor Receptor*).

La inestabilidad cromosómica es responsable de la secuencia clásica adenoma-carcinoma del microsatélite estable esporádico estable (MSS), refiriéndose al concepto de que los adenomas tubulares, túbulo-vellosos o vellosos evolucionan a adenocarcinoma. Es responsable de alrededor del 70% al 80% de los casos de CCR, predominantemente en el colon izquierdo. Tiene su carcinogénesis multifactorial, secundaria a las alteraciones genéticas y epigenéticas (adquiridas) de los genes supresores APC, DCC, p53 y KRAS, induciendo la aberración de las criptas colónicas (*Focos de cripta aberrante- ACF*) y consecuente evolución del adenoma tubular a cáncer, en un período de 10 a 15 años, desde los 45 a 50 años. Se caracteriza por tumores microsatélites estables (MSS), CIMP negativo, BRAF y KRAS salvaje. Las mutaciones en APC y TP53 son predominantes en el CCR izquierdo.^{112, 113, 114, 120, 121.} (*Véja capítulos 1 e 2*).

2- Inestabilidad de microsatélites - IMS:

Predomina en el colon derecho y se caracteriza por inestabilidad en secuencias repetitivas de ADN, denominadas regiones de microsatélites. Tiene una carcinogénesis multifactorial compleja representada por: **Mutaciones en diferentes proto-oncogenes / genes supresores de tumores, de transmisión genética autosómica dominante** (deficiencia del gen de reparación de desajustes - dMMR) en el Síndrome de Lynch, con CCR derivado de adenoma tubular. (Figuras 1 y 8)

3- Fenotipo de metilación de isla CpG ('*CIMP pathway*' - *CpG island Methylator Phenotype*)

Cambios epigenéticos en el ADN con silenciamiento y pérdida de expresión de los genes que codifican varias vías celulares, en el CRC esporádico MSI-H. El cáncer con CIMP-H también puede presentarse en forma de microsatélite estable (MSS).

Existe una superposición frecuente entre la vía CIMP y el fenotipo dMMR / IMS en el CCR esporádico MSI-H y, aunque existen, las superposiciones entre los fenotipos CIN y CIMP o CIN y IMS son raras.^{118, 119} En CIMP, estas mutaciones inducen anomalías de criptas colónicas aberrantes y pueden participar en la carcinogénesis de vía serrada, que generalmente se presenta como una lesión plana, en el colon derecho, con carcinogénesis acelerada, progresando a MSI-H esporádica, con características histológicas similares al síndrome de Lynch: con IMS, en colon derecho, mucinoso, con reacción linfocítica peritumoral.^{122 - 124} Más del 90% de los carcinomas en SL muestran un alto grado de inestabilidad de microsatélites (MSI-H), en contraste con sólo el 15-25% de los cánceres colo-rectales esporádicos. Es importante distinguir las diferencias en carcinogénesis entre el CCR esporádico MSI-H y el CCR de línea germinal dMMR / IMS en LS, para un abordaje clínico adecuado.^{32, 119, 123, 125, 126.}

2.1 - CRC esporádico MSI-H

Representa del 15% al 35% de los casos de CCR, debido al fenotipo metilante de la isla CpG ('*CIMP pathway*').^{119, 120, 127, 128, 129} En la carcinogénesis esporádica, la IMS es un evento epigenético tardío, desarrollado en el contexto de la senescencia, que desencadena el CCR MSI- H esporádico habitualmente en ancianos (> 65 años) sin antecedentes familiares de CCR, diferenciándose del síndrome de Lynch por la presencia de antecedentes familiares de cáncer y su presentación en jóvenes, en promedio a los 45 años.^{16, 125}

Fenotipo metilador de las islas CpG ('vía CIMP')

El CCR esporádico MSI-H se desarrolla a partir de mutaciones epigenéticas adquiridas, a través del fenotipo metilante de la isla CpG ('vía CIMP'), presente en el 20% de los casos de CCR y / o mediante la mutación del gen BRAF. CIMP -

Hipermetilación (adición de grupos metilo - CH₃ a la citosina) que induce el silenciamiento epigenético de los genes de reparación hMLH1 o MGMT (O6-metilguanina-ADN metiltransferasa), o rara vez metilación del gen MSH2 y / o estado somático de la mutación KRAS. La hipermetilación del gen MLH1 suele estar asociada con la mutación del protooncogén BRAF, pero no siempre.^{32, 119, 123, 125, 126.}

Hipermetilación del gen MLH1 (CIMP)

El fenómeno epigenético de hipermetilación del gen MLH1 (CIMP) está presente en el 83% -100% de los casos esporádicos de CRC-IMS y está ausente en el síndrome de Lynch, y puede usarse para diferenciar cánceres esporádicos de CCR de SL. La mutación del gen MLH1 también está presente en el mecanismo de inestabilidad de microsatélites del cáncer de endometrio.^{32, 125, 131, 132, 133, 134.} En 2005, Jass¹¹⁵ reportó adenoma serrado como un precursor de CCR, a través del fenotipo

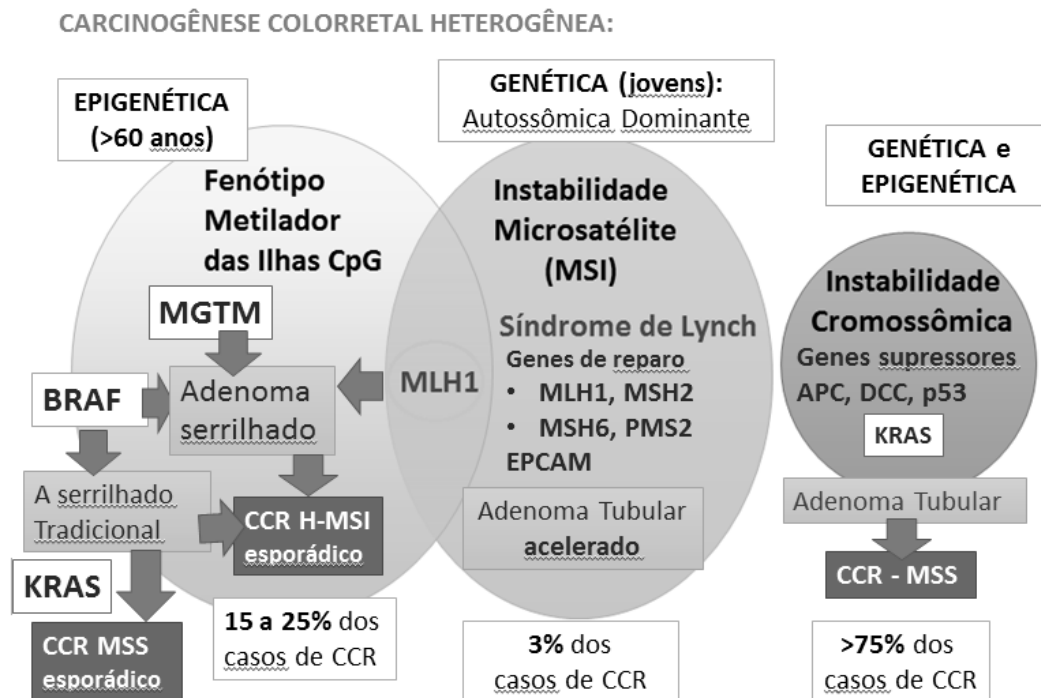


Figura 9. Carcinogénesis Colorrectal heterogênea.

de metilación de las islas CpG (CIMP) y la mutación BRAF, en aproximadamente 20% de todos los CCR.¹¹⁵ Actualmente, el 30% (20% - 35%) de todos los casos de CCR se reconocen como derivados de la vía de neoplasia serrada.^{119, 135, 136.}

Estudios recientes demuestran que el CCR esporádico /CIMP se desarrolla a partir de la vía de la neoplasia serrada

La vía CIMP participa en la génesis del CCR esporádico, que presenta las siguientes lesiones neoplásicas precursoras: *(veja capítulos 1, 2 e 11)*

- 1- **Adenoma serrado sesil (SSA)** actualmente denominado **Lesión Serrada Sésil (LSS)**, según la 5a edición de la Clasificación OMS 2019 (WHO *Classification of Tumours Editorial Board. In: Digestive system Tumours. 1. 5.a edition. Lyon - Francia: International Agency for Research on Cancer: Serrated Polyposis, 2019 p 532-5344. <http://publications.IARC.fr/579>*): es la principal lesión de la vía serrada en CCR-CIMP-H y
- 2- **Adenoma serrado tradicional (TSA - Traditional Serrated Adenoma)**: Representa menos del 1% de los pólipos colo-rectales, generalmente en forma de pólipo sésil o pediculado ^{32, 125, 134, 137 - 141.} La **LSS** generalmente se presenta como una lesión plana, derivada del fenotipo metilante de las islas CpG (CIMP), asociada a la región promotora de la metilación del gen MLH1 (MLH1 metilado) o del gen MGMT (MGMT metilado) y mutación del gen BRAF, con tendencia a la localización en el colon proximal, evolucionando a CCR esporádico MSI-H, en una persona mayor. ^{16, 32, 125, 134, 137 - 140} La TSA, sin embargo, extremadamente rara, puede ser MSI o MSS y se deriva de tres mecanismos: 1- BRAF mutado y fenotipo metilador de isla CpG (CIMP) -alto, que predomina en el colon derecho; 2- Mediado por la mutación KRAS

con bajo CIMP, que predomina en el colon izquierdo; 3- BRAF y KRAS salvaje ^{32, 119, 120, 123, 125 - 128}) Tiene una mayor riesgo de malignidad: el 25% de los TSA tienen displasia de alto grado y el 8% ya tiene adenocarcinoma intramucoso en el momento del diagnóstico. ¹⁴²

Hipermetilación del gen de reparación MGMT

El gen MGMT se encuentra en el cromosoma 10q26 y codifica la proteína del mismo nombre. La hipermetilación del gen MGMT induce su inactivación y se correlaciona con la pérdida de la proteína MGMT, con deficiencia de la enzima (6)-metilguanina-ADN-metil transferasa, también reconocido como uno de los factores de carcinogénesis, aumentando significativamente la gravedad de la lesión, representa del 27% al 40% de los casos de CCR metastásico. Se considera un biomarcador de metástasis y refractariedad a la terapia anti-EGFR. También puede participar en la inestabilidad cromosómica, ligada a la mutación RAS (NRAS y KRAS, incluido KRAS G13), presentando, en este caso, una baja IMS.^{16, 32, 125, 133, 134, 143.}

Mutación del gen BRAF

El CCR esporádico MSI-H también puede desencadenarse por la mutación del gen BRAF (un proto-oncogén que produce la proteína B-raf), presente en el 5% al 10% de todos los casos de CCR, ^{128,144} y en promedio el 69% a 78% de los casos de CCR MSI-H con MLH1, ^{17,145} metilado El CIMP está altamente asociado con la vía serrada, con hipermetilación del Promotor MLH1 y a menudo asociado con mutaciones BRAF con peor histología diferenciada.¹⁴⁶ La mutación BRAF generalmente está ausente en el CCR dMMR / IMS con mutación de la línea germinal del SL, y puede estar presente solo en alrededor del 1% al 2% de estos casos. ¹²⁶

En un metanálisis reciente de 95 estudios elegibles, la prevalencia total de la mutación del gen BRAF entre muestras de tumores colo-rectales primarios se estimó en un 10% en todo el mundo (intervalo de confianza del 95% - IC: 8.09-12, 22), con importante heterogeneidad entre regiones. La prevalencia entre muestras metastásicas se informó en 32 estudios realizados entre 12256 muestras y se estimó en 6,53% (IC-95%: 5,09–7,96) para todas las regiones.¹⁴⁹

El gen BRAF V600-E mutado tiene una fuerte correlación positiva entre BRAF V600E y dMMR (el 46,15% de todos los MSI-H resultaron en BRAF V600E mutado)¹⁴⁹ y parece ser un evento

temprano en los tumores CIMP,^{128, 144, 149} asociado con un peor pronóstico de la enfermedad, con una supervivencia significativamente menor que el CCR en estadio IV. Se asocia con un menor beneficio en la terapia con anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento anti-epidérmico (*EGFR – anti epidermal growth factor receptor antibodies*) en el CCR metastásico,¹²⁵ siendo un factor pronóstico negativo independiente para la supervivencia en pacientes con cáncer de colon, en estadio II y III.¹⁵⁰

La mutación del gen BRAF produce las proteínas mutantes V600E y V600K identificadas en el tumor colo-rectal mediante la técnica de PCR o mediante la prueba genética *Next Generation DNA Sequencing*

Diferencias en la carcinogénesis del cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites (CRC-IMS)

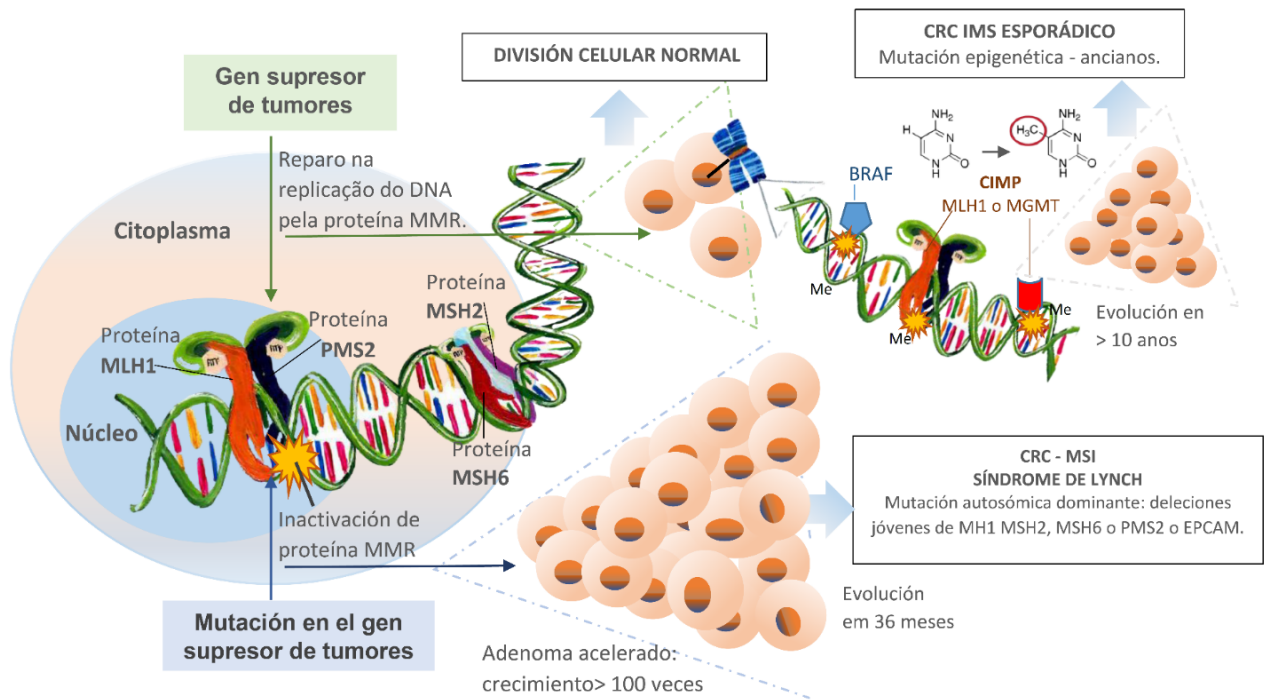


Figura 10 - Diferencias en la carcinogénesis entre CRC-IMS esporádico de CRC-IMS por dMMR del síndrome de Lynch. 1- CRC esporádico con alto MSI: mutación epigenética del protooncogén BRAF asociada a CIMP (fenotipo metilación de las islas CpG) por hipermetilación del gen MLH1 o rara vez MGMT, predominantemente en ancianos, progresando a cáncer en >10 años, siendo más acelerado después la participación de la ruta CIMP, siendo más frecuente la ruta serrada. 2- CRC MSI en el síndrome de Lynch: inactivación de genes de reparación de desajustes, lo que conduce a un adenoma acelerado con evolución a cáncer en 18 a 36 meses. La mutación BRAF y la hipermetilación del gen MLH1 están ausentes en el síndrome de Lynch. Arte gráfico: Luana Santos Louro y Bicalho F. Assis, RV.

(NGS). También se puede utilizar inmunohistoquímica, pero tiene menos sensibilidad, ya que evalúa solo la proteína V600E. La mutación del gen BRAF generalmente está ausente en el SL (presente solo en el 1% al 2% de los casos) y se usa para diferenciar el CCR MSI-H de LS del CRC esporádico MSI-H.¹²⁶ Por lo tanto, generalmente, la presencia de la epimutación de hipermetilación MLH1 y / o proteína V600E o V600K Braf, diagnosticada por IHQ o PCR, es compatible con cáncer esporádico. La prueba de mutación BRAF y / o la metilación del promotor MLH1 negativa en CCR-MSI sugieren SL.^{16, 32, 122,124, 125,126, 134, 139, 140, 141, 151.}

Aproximadamente el 96% de todas las mutaciones de BRAF son un nucleótido transversal T1799A en el exón 15, lo que resulta en una sustitución del aminoácido valina: V600E.¹⁵² Un meta-análisis reciente mostró que los tumores con la mutación BRAF V600E surgen con mayor frecuencia de lesiones serradas, principalmente en el colon derecho, con mayor incidencia en mujeres > 60 años, usualmente histológicamente mucinoso y pobremente diferenciado.¹⁵³

Diagnóstico diferencial entre CCR MSI-H esporádico del CCR MSI-H dMMR de SL

Por tanto, para el diagnóstico diferencial entre CRC MSI-H o CRC MSI-H esporádicos en SL, en caso de pruebas para IMS positivas (prueba IHC o PCR MSI), complementar con **(Figura 10)**:

1- Prueba de mutación del gen BRAF

Generalmente ausente en el síndrome de Lynch. Se prefiere el enfoque de la técnica de PCR, ya que evalúa las proteínas V600E y V600K, o mediante pruebas genéticas individuales de NGS, siendo esta técnica más efectiva, pero de alto costo. La inmunohistoquímica (IHQ) para la mutación BRAF evalúa solo la proteína V600E y, por lo tanto, es menos sensible (aunque la mutación BRAF/proteína V600E representa la mayoría de los casos). La prueba BRAF positiva se puede utilizar como marcador de mal pronóstico. No se recomienda en el cáncer de endometrio.^{16,154.}

2- Prueba de hipermetilación del gen MLH1

Determinada por la técnica de *Methylation-specific PCR (MSP) / MS-MLPA (methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification)*. Cuando es positivo, en CCR o cáncer de endometrio, indica la presencia de la mutación epigenética del gen MLH1 metilado en el CCR esporádico MSI-H y excluye el síndrome de Lynch.^{16, 17, 125} Aproximadamente del 10% al 15% de los cánceres de colon esporádicos presentan IHQ anormales y son MSI-H, siendo la metilación anormal del gen MLH1 más frecuente que la mutación dMMR del gen MLH1.¹⁷ Estudios recientes han cuestionado la prueba de Hipermetilación positiva para la mutación MLH1 como un criterio de exclusión para el Síndrome de Lynch cuando en presencia de antecedentes familiares sugestivo. Se sugiere realizar el test genético tras una inmunohistoquímica anormal para alguna de las proteínas MMR.^{16, 17}

3- Prueba de hipermetilación de MGMT

Puede estar presente en el CCR de H-MSI esporádico y está ausente en el Síndrome de Lynch. También se determina mediante la técnica de *Methylation-specific PCR (MSP) / MS-MLPA*.^{32, 125, 133, 134}

Si la prueba de hipermetilación es negativa para MLH1 y BRAF, derivar al paciente a Asesoramiento Genético y prueba genética

confirmatoria para SL, utilizando, preferiblemente, la técnica NGS (más eficaz) o MLPA.¹⁶

En 2017, el *American Joint Committee on Cancer* recomendó la prueba IMS para todos los pacientes con CCR y cáncer gástrico (36). Algunas pautas también recomiendan buscar tumores para la mutación RAS (NRAS y KRAS, incluido KRAS G13) y la mutación BRAF en todos los pacientes con CCR metastásico, como predictores de no respuesta a los agentes quimioterapéuticos anti-EGFR (*epithelial growth factor receptor*) - por ejemplo: cetuximab, panitumumab, para evitar el fracaso del tratamiento.^{16, 32, 116, 123, 125, 134, 140, 141,143}

Principales diferencias en la carcinogénesis colo-rectal (Figuras 9 e 10):

1. **Inestabilidad cromosómica:** CCR - MSS (microsatélite estable) esporádico se deriva del adenoma tubular.
2. **Inestabilidad de microsatélites del síndrome de Lynch:** CCR MSI-H - dMMR se deriva de un adenoma tubular con IMS.
3. **Inestabilidad epigenética de microsatélites - vía CIMP o BRAF:** el CCR esporádico MSI-H derivado de las lesiones serradas; Lesión serrada sésil o adenoma serrado tradicional.

2.2 - CRC MSI-H en el síndrome de Lynch:

El SL representa el 3% (2-4%) de todos los casos de CCR. Ocurre como resultado de la transmisión autosómica dominante de la mutación genética de uno de los genes de reparación de desajustes (incompatibilidad) (MMR): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 o mediante deleciones de EPCAM. Los genes de reparación de desajustes (MMR),

mediante sus correspondientes proteínas de reparación, son los encargados de corregir errores en el proceso de duplicación en secuencias de ADN repetidas, denominadas regiones microsatélites (donde en la replicación del ADN participan un solo nucleótido o repeticiones de secuencia corta). Las mutaciones genéticas de los genes MMR inducen la inactivación o pérdida de función de estos genes, con la consiguiente pérdida de expresión de sus proteínas MMR correspondientes, lo que conduce a un desajuste de nucleótidos y falla en la reparación de secuencias de ADN repetidas, con la consiguiente inestabilidad en las regiones de microsatélites, llamado IMS. (Figura 1).

La IMS está presente en el 95% de los tumores colo-rectales y en el 40% - 80% de los adenomas en pacientes con síndrome de Lynch. Por tanto, no siempre podemos diagnosticar la IMS en los adenomas de pacientes con síndrome de Lynch.^{16, 26, 32.}

Concepto de adenoma acelerado: IMS altera el crecimiento y la muerte celular, aumentando en 100 veces la frecuencia de mutaciones en células normales, y se caracteriza por su carcinogénesis acelerada, con el concepto de "adenoma acelerado", como lo describen Ionov et al.⁶⁶ en 1993.^{16, 66, 155, 156} En el síndrome de Lynch, el adenoma puede presentarse, en el momento del diagnóstico inicial, con histología vellosa o displasia de alto grado, con rápida progresión a malignidad, durante un período de 35 meses, en comparación con 10 a 15 años en CCR esporádico.^{38, 39, 41, 66}

La mayoría de las lesiones neoplásicas en el síndrome de Lynch se presentan en forma de una pequeña neoplasia epitelial no polipoide (lesión plana) en el colon derecho, lo que aumenta el riesgo de fallo diagnóstico y cáncer de intervalo. Teniendo en cuenta estas particularidades, se recomienda prevenir el Cáncer del Síndrome de Lynch mediante colonoscopia de alta resolución. Existen

muchas pautas diferentes, pero generalmente se recomienda iniciar la colonoscopia en pacientes con SL, a los 20-25 años, cada 1-2 años, y puede variar según el tipo de mutación de la línea germinal, comenzando más tarde para Mutación de PMS2 en ausencia de antecedentes familiares importantes de CCR.¹⁶

En SL, el CCR predomina en el colon derecho, con un mayor riesgo de cáncer sincrónico (presencia de otro tumor primario en un período de hasta un año) o cáncer metacrónico (otro tumor primario después de un período de un año),^{16, 55, 63, 66, 68} se presenta con MSI-H, de histología mucinosa, habitualmente con células en anillo de sello y con reacción linfocítica tipo Crohn. A pesar de su carcinogénesis acelerada, se asocia con un pronóstico más favorable y una menor incidencia de metástasis. Los pacientes en estadio IIA generalmente no se benefician de la quimioterapia.¹⁶

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE LYNCH:

El diagnóstico de SL se basa en la presencia de los Criterios Clínicos Amsterdam II, los Criterios Bethesda Modificados o los Modelos de Riesgo Predictivo Computarizado, que también pueden ser utilizados.

Los casos sospechosos deben derivarse para pruebas adicionales de detección de IMS en el tumor, como: prueba de PCR-MSI o inmuno-histoquímica para proteínas MMR (que se puede realizar en el bloque de parafina almacenado en el laboratorio), seguidas, según el resultado, de asesoramiento genético y Prueba genética. Para confirmar el Síndrome de Lynch, la identificación de la mutación genética es obligatoria. La prueba universal de IMS en el tumor, para identificar la

deficiencia de la reparación de desajustes (dMMR) (preferentemente mediante inmuno-histoquímica), se recomienda actualmente para cualquier nuevo diagnóstico de tumor colo-rectal^{16, 84} o endometrial, con el fin de orientar la prueba genética de SL. La prueba BRAF V600E y V600K se recomienda solo para CCR; si es positiva, se traduce en una baja probabilidad de SL.¹⁶

Actualmente, algunos sitios web ayudan a orientar el diagnóstico, la vigilancia y el tratamiento personalizado del SL, según la medicina basada en la evidencia. A modo de ejemplo, la base de datos del sitio web www.PLSD.eu proporciona una guía sobre el riesgo acumulativo de cáncer por edad, variante genética y sexo en portadores sometidos a colonoscopia y el sitio web de la base de datos InSiGHT (<https://www.insight-group.org/variants/databases/>) proporciona interpretación de todas las variantes, ya sean nuevas en la base de datos o aquellas para las que hay datos adicionales disponibles. Las clasificaciones del *Variant Interpretation Committee* (VIC) se pueden buscar directamente en www.insight-database.org/classifications.⁸³

BIOMARCADORES MOLECULARES Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

El cribado de inestabilidad de microsátélites debe realizarse en el tumor colo-rectal o endometrial del paciente sospechoso y, eventualmente, en el adenoma colo-rectal. Sin embargo, la ausencia de IMS en los adenomas no debe ser un criterio de exclusión, como demostraron Dabir et al, en 2019, en una revisión sistemática y meta-análisis.^{16,40} Se recomiendan en presencia de los Criterios Amsterdam II o los Criterios Bethesda Modificados o en presencia de alta probabilidad de SL, mediante modelos predictivos online o, más recientemente, mediante el Test Universal. El Test Universal se puede realizar utilizando el test IMS-

PCR o test de Inmuno-histoquímica (IHQ) para evaluar la expresión de proteínas reparadoras de desajustes, ausentes en el tumor, en casos de mutaciones genéticas (inactivación) de los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.¹⁶

Los estudios de pruebas moleculares de todos los casos de CCR revelan que hasta un 28% de los pacientes con SL no serían diagnosticados si se consideraran los Criterios de Bethesda Modificados, considerados altamente sensibles y los más liberales.²⁴

Los estudios demuestran que la IHQ para proteínas MMR y la prueba IMS-PCR son rentables. (costo-efectivas).¹⁴⁵ El estado de IMS también se puede determinar como un marcador pronóstico en CCR y tiene implicaciones predictivas para la respuesta al tratamiento.^{63, 157} (*ver capítulo específico de este libro: Tratamiento oncológico de CCR con MSI-H en SL y esporádico*).

Después de la confirmación de la presencia de IMS en el tumor, el paciente debe ser derivado para asesoramiento genético y pruebas genéticas. Si el tumor no se puede analizar, se deben realizar pruebas genéticas en el paciente índice o en sus familiares de primer grado. Los pacientes que cumplen con los Criterios de Amsterdam II pueden ser derivados directamente para pruebas genéticas. Sabemos, sin embargo, que del 15 al 25% de los casos de CCR MSI-H pueden ser de origen esporádico y deben diferenciarse de SL, debido a la presencia del fenotipo de hipermetilación de las islas CPG (CIMP) a través de la mutación epigenética del gen MLH1, o MGMT o por la presencia de mutación del proto-oncogén BRAF, ausente en el síndrome de Lynch.^{32, 125, 134.}

1- Prueba de inestabilidad de microsatélite (prueba IMS-PCR)

Realizada mediante la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en el bloque tumoral fijado con formalina (*FFPE, Formalin-Fixed Paraffin-Embedded*) en el paciente con sospecha de SL. Se lleva a cabo mediante el análisis del NCI Panel (*National Cancer Institute*), que utiliza dos marcadores mono-nucleotídicos (BAT25, BAT26) y tres marcadores di-nucleotídicos (D2S123, D5S346 y D17S250).

Se considera positivo para IMS cuando:

- **Alta Inestabilidad de Microsatélites (MSI-H)** IMS presente en dos de los 5 marcadores ($\geq 30\%$)
- **Baja inestabilidad de microsatélites (MSI-L)** IMS presente en un solo marcador ($<30\%$);
- **Microsatélite estable (MSS)** en ausencia de IMS en los 5 marcadores.

Un estudio de 1058 pacientes diagnosticados con CCR, evaluados mediante la prueba IMS, informó que los marcadores mono-nucleotídicos con di-nucleótidos del panel NCI pueden tener una especificidad menor que el panel con 5 marcadores mono-nucleotídicos (BAT26, BAT25, NR21, NR22 y NR24) para la detección de IMS. La sensibilidad fue del 76,5% y el valor predictivo positivo del 65% para el panel NCI en comparación con el 95,8% y el 88,5% para el panel de 5 mononucleótidos, respectivamente.¹⁵⁸ Por lo tanto, los marcadores de di-nucleótidos pueden ser menos específicos que los marcadores mono-nucleotídicos IMS, como se cita en el panel de la Guía NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) en 2018 y 2020.^{16, 17.}

Un estudio anterior mostró que la sensibilidad de la prueba IMS-PCR es de aproximadamente 89% para mutaciones en MLH1 y MSH2, con una sensibilidad más baja, aproximadamente 77%, para mutaciones de MSH6 (y PMS2), con una especificidad de 90.2 %, considerándose costo-

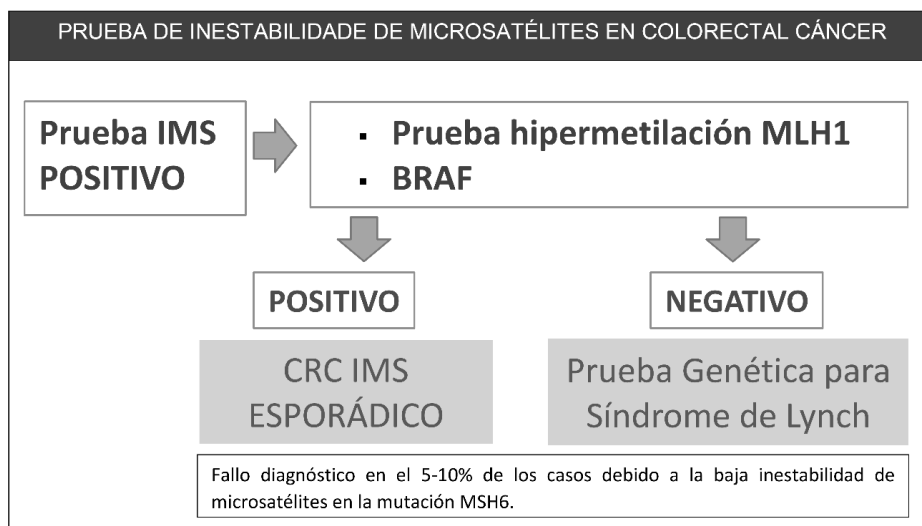


Figura 11 - Prueba de Inestabilidad de Microsatélites: en el CCR o endometrio en el diagnóstico diferencial entre Síndrome de Lynch y CCR MSI esporádica.

efectivo.^{24, 159} Un estudio reciente de Hampel H et al confirmó la alta sensibilidad del 91,4% y la especificidad del 94,8% para la prueba IMS-PCR, en comparación con la prueba de secuenciación en el tumor (100% y 95,3%, respectivamente).¹⁶⁰ Coelho H et al. en un meta-análisis reciente demostraron que la falta de un estándar universal en la realización del IMS Test puede reflejarse en los resultados de las muestras de estudio, con variación en la sensibilidad (66,7% a 100, 0%) en análisis primarios. La escasez de estudios similares hacen que sea imposible llevar a cabo una investigación estadística de los factores que afectan las estimaciones de sensibilidad y especificidad de esta prueba.¹⁶¹ El panel reciente de la Guía NCCN en 2020¹⁷ reporta una especificidad del 90.2% y una sensibilidad del 85% para la detección de SL mediante métodos basados en pruebas IMS por PCR.¹⁷

Estudios recientes han demostrado una heterogeneidad en los resultados de la IMS en el tejido según la ubicación intratumoral o intertumoral, en CCR esporádico, debido a la presencia de subclones con diferentes genotipos en un mismo tumor. En SL, todas las células tumorales

deben ser IMS por dMMR, sin heterogeneidad. Para una prueba de buena calidad, la muestra debe incluir >20% de las células tumorales. En caso de desacuerdo, la prueba debe repetirse.^{162, 163}

Hay una tasa de resultados falsos negativos del 5% al 15% con la prueba IMS.¹⁷ Los pacientes con una mutación del gen MSH6 pueden tener CCR con fenotipo IMS bajo (MSI-L) o microsatélite estable (MSS), que puede inducir diagnóstico incorrecto mediante la prueba IMS-PCR. Por lo tanto, una prueba IMS-PCR negativa no puede considerarse un diagnóstico de exclusión del SL.^{102, 103} Las personas con una alta sospecha de síndrome de Lynch que tienen una prueba de inestabilidad de microsatélites tumorales (PCR) negativa pueden ser remitidas para pruebas genéticas, debido a la probabilidad de diagnóstico incorrecto de la mutación MSH6.^{16, 102}

2- Prueba de inmuno-histoquímica para proteínas MMR

La mutación genética induce el silenciamiento del gen MMR y la pérdida de expresión de su proteína correspondiente. La IHQ se realiza en el tumor (CCR o endometrio) o adenoma del paciente

sospechoso, utilizando anticuerpos monoclonales que evalúan la expresión de proteínas reparadoras de desajustes, utilizando los hetero-dímeros MSH2-MSH6 y MLH1-PMS2. La ausencia de expresión de la proteína de reparación MMR (resultado negativo / anormal para la proteína MMR) demuestra la presencia de la mutación genética correspondiente, lo que lleva a pruebas genéticas individualizadas para confirmar la mutación genética identificada, reduciendo el costo.^{16, 164}

La interpretación del IHQ se realiza analizando sus hetero-dímeros, de la siguiente manera: ^{16, 164}(Figura 12)

- **Heterodímeros de MSH2 / MSH6:** en ausencia de proteínas MSH2 / MSH6, considere la mayor probabilidad de mutación del gen MSH2. Si hay una pérdida selectiva de la proteína MSH6, con positividad de la proteína de su pareja MSH2, considere mutar el gen MSH6.

- **Heterodímeros MLH1 / PMS2:** en ausencia de proteínas MLH1 / PMS2, considere la posibilidad de mutar el gen MLH1. Si la pérdida selectiva de la proteína PMS2 con positividad de la proteína MLH1, considérela sugestivo de una mutación de PMS2. (Figura 12) ¹⁶

La inmuno-histoquímica para proteínas MMR tiene una correlación directa con la prueba IMS, según lo informado por Lindor et al en 2002 ¹⁶⁴ con una especificidad del 100% para tumores MSI-H y un 96,7% para tumores MSS y IMS-L ^{9, 16} un estudio realizado por EGAPP (*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*) y EWG (*Working Group*) en 2009, (145) mostró sensibilidad en la prueba IMS de 77% a 89% e inmuno-histoquímica para proteínas MMR de 83%, con 90% y 89% de especificidad, respectivamente. ^{16, 145} Sin embargo, la sensibilidad puede variar según la mutación genética: la sensibilidad de la prueba IMS entre aquellos con mutaciones MLH1 o MSH2 es 80-91% y 55-77% para mutaciones de MSH6 o

PMS2; con un 90% de especificidad. La sensibilidad de la prueba IHQ, independientemente del gen MMR involucrado, es del 83% y la especificidad es del 89%. La inmuno-histoquímica es actualmente el método de elección, ya que es más eficaz que el Test IMS, ya que puede indicar la mutación genética y permite el diagnóstico de la mutación MSH6 con fenotipo MSI-L o MSS. ^{84, 159.}

Las pruebas IHQ clásicas - para la deficiencia de proteína MMR (dMMR) y la prueba IMS-PCR seguida de la prueba BRAF, para CCR y endometrio, son reconocidas como las pruebas ideales para la evaluación de pacientes con SL, debido a su alta sensibilidad 89.7 % y 91,4%, respectivamente, y una alta especificidad de 94,6% para IHQ y 94,8% para la prueba IMS, en comparación con la prueba de secuenciación genética en el tumor (sensibilidad 100% y especificidad 95,3%) según lo publicado por Hampel et al en 2018. ¹⁶⁰

La IHQ se realiza con mayor frecuencia debido a su viabilidad y menor costo. Sin embargo, es importante señalar algunas de sus limitaciones en el diagnóstico del síndrome de Lynch:

- IHQ para proteínas MMR, puede ser falso negativo en 5 a 10% de los casos. En caso de alta sospecha de SL con IHQ normal, se deben realizar pruebas genéticas. ^{16, 17}
- En una prueba IHQ anormal para proteínas dMMR (pérdida de proteínas): MSH2, MSH6 y PMS2, se recomienda derivar al paciente directamente para asesoramiento y pruebas genéticas. Sin embargo,
- en caso de un resultado anormal para la proteína MLH1 (pérdida de MLH1), se recomienda complementar con la prueba de hipermetilación MLH1 (MS-MLPA) para excluir CCR esporádico MSI-H secundario a la mutación MLH1 metilada. Una buena alternativa en IHQ anormal con pérdida de MLH1 es realizar la prueba BRAF (que a

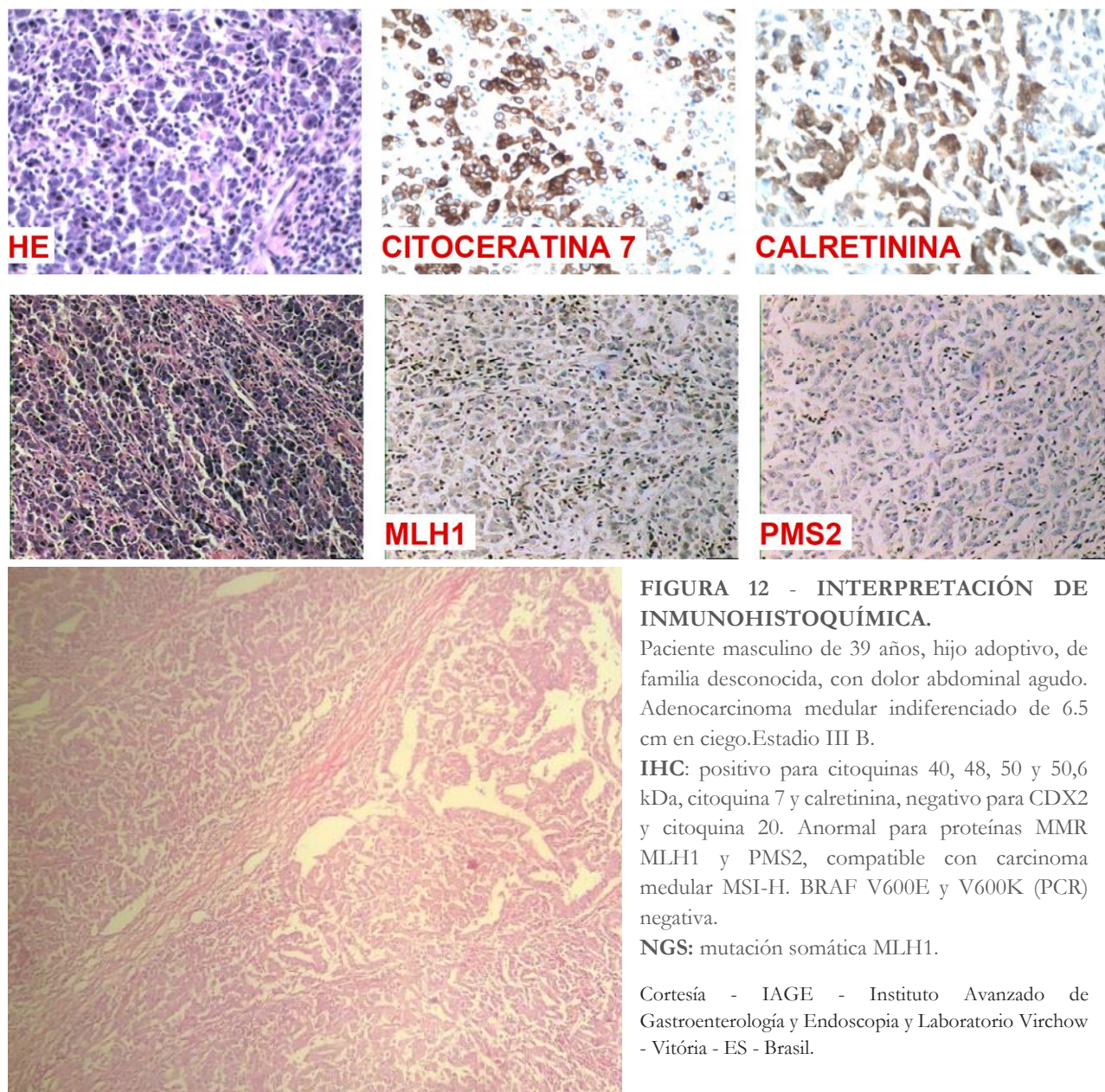


FIGURA 12 - INTERPRETACIÓN DE INMUNOHISTOQUÍMICA.

Paciente masculino de 39 años, hijo adoptivo, de familia desconocida, con dolor abdominal agudo. Adenocarcinoma medular indiferenciado de 6.5 cm en ciego. Estadio III B.

IHC: positivo para citoquinas 40, 48, 50 y 50,6 kDa, citoquina 7 y calretinina, negativo para CDX2 y citoquina 20. Anormal para proteínas MMR MLH1 y PMS2, compatible con carcinoma medular MSI-H. BRAF V600E y V600K (PCR) negativa.

NGS: mutación somática MLH1.

Cortesía - IAGE - Instituto Avanzado de Gastroenterología y Endoscopia y Laboratorio Virchow - Vitória - ES - Brasil.

menudo se asocia con hipermetilación de MLH1). La proteína BRAF V600 E positiva es compatible con CCR esporádico.¹⁷

- Si la prueba de proteína BRAF V600E¹⁷ es negativa o la prueba de hipermetilación MLH1 es negativa, derivar al paciente a asesoramiento y pruebas genéticas para confirmar el Síndrome de Lynch. Sin embargo, estudios recientes sugieren que ante la presencia de antecedentes

personales o familiares de Criterios Clínicos para el Síndrome de Lynch, la Prueba Genética se puede realizar directamente, sin realizar la prueba de hipermetilación del gen MLH1, por la posibilidad de fracaso diagnóstico.¹⁶

- El cáncer de endometrio esporádico también puede presentarse con IMS a través de la

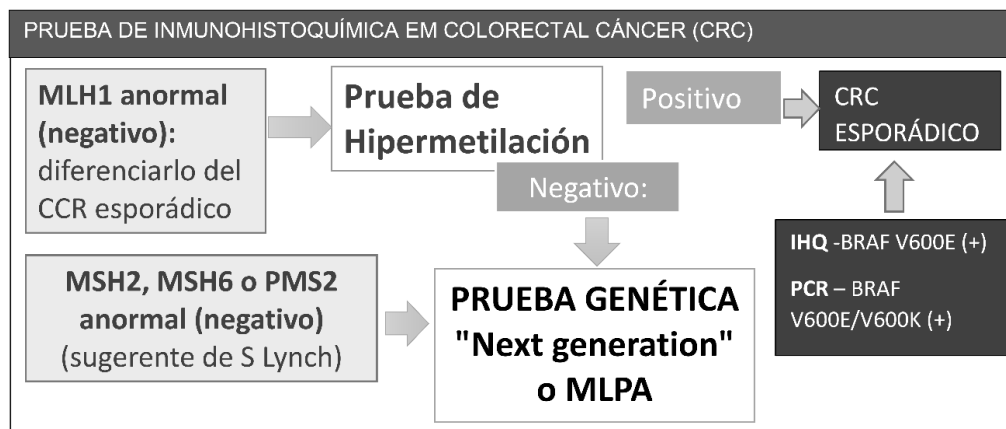


Figura 13 – Teste de Imunohistoquímica no tumor para diagnóstico do CCR-MSI e diferenciação entre Síndrome de Lynch e CCR MSI esporádico. En presencia de criterios clínicos, la prueba de hipermetilación positiva no debe interpretarse como un predictor definitivo de exclusión de SL.

hipermetilación del gen MLH1 y debe ser evaluado.¹⁶

- Se debe realizar inmunohistoquímica para proteínas MMR en material de biopsia de tumor rectal antes de la radioterapia y quimioterapia neoadyuvante, debido a la posibilidad de fracaso diagnóstico, especialmente en individuos con la mutación MSH6.^{16, 17, 165, 166} La hipoxia y el pH tisular bajo causados por quimiorradiación pueden seleccionar células con deficiencia de MMR. Sin embargo, algunos estudios informan que no alteran la expresión de MLH1, MSH2 y PMS2. Además, los estudios sugieren que la quimioterapia neoadyuvante y la radioterapia pueden alterar la expresión de la proteína MSH6 en el CCR MSS, en la prueba IHQ relacionada con la disminución de las tasas de división celular y la inducción del estado de reposo. Este hecho puede inducir al diagnóstico incorrecto de CRC-IMS, cambiando el tratamiento de quimioterapia y la investigación del síndrome de Lynch es innecesaria. Parece que el estado de la

prueba IMS-PCR permanece sin cambios después de la quimioterapia o quimorradiación, y actualmente es la prueba más confiable en este caso.^{16, 167, 168}

La sensibilidad y especificidad de la IHQ para las proteínas MMR en neoplasias sebáceas en el síndrome de Muir-Torre es menor que en CCR, en pacientes con SL. Se informan resultados falsos positivos en el 56% de los casos.¹⁶⁹ La sensibilidad y la especificidad, en comparación con la CCR, son 85% vs 92% - 94% y 48% vs 88% - 100%, respectivamente.¹⁷

La prueba positiva de BRAF V600E o V600K excluye el diagnóstico de CCR esporádico MSI-H.^{16, 17}

En conclusión, para el diagnóstico diferencial de CRC-MSI-H de SL con CCR-MSI-H esporádico y derivación para pruebas genéticas (GRÁFICO 2):

Tras evaluación de los criterios clínicos Amsterdam II o Bethesda Modificado o alta sospecha en modelos predictivos en línea, realice una investigación de IMS en el tumor del paciente

CCR IMS Esporádico (Lesions serradas)	CCR IMS da SL (Adenoma tubular acelerado)
15 a 25% de los CCRs	03% de los casos de CCR
Mayores de 65 años	Jóvenes >20 años (edad media 45 años)
Sin antecedentes familiares de CCR	Com antecedentes familiares de CCR
Evolución al cáncer: en 10 años	35 meses
Mutación epigenética:	Mutación genética
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metilación CIMP - MLH1 / MGMT ▪ Mutación BRAF 	<ul style="list-style-type: none"> autosómica dominante (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) o deleciones de EPCAM

GRÁFICO 2- Diagnóstico diferencial: CCR MSI esporádico y SL.

utilizando la prueba de inmunohistoquímica o IMS-PCR para las proteínas MMR MLH1, MSH2,

MSH6 y PMS2. La IHQ es más económica debido al fracaso de la prueba IMS para diagnosticar la mutación del gen MSH6 (que puede presentarse con un fenotipo IMS bajo en el tumor).

Para diferenciar SL de CCR MSI-H esporádico, en los casos de prueba positiva IMS-PCR o IHQ con la pérdida de la expresión de proteínas MMR en un tumor colo-rectal o extra-colónica (endometrio) realizar:

Si una prueba de IMS-PCR positivo o IHQ anormal para MLH1 (pérdida de proteína MLH1), se puede utilizar la prueba BRAF (V600E y V600K), preferiblemente por PCR o IHQ (proteína Braf V600E); si es positivo, excluye SL. BRAF no se realiza en el cáncer de endometrio.^{16,154}

En IHQ anormal con pérdida de expresión de una de las proteínas MMR para la mutación MSH2,

MSH6 y PMS2, recomendar directamente la prueba genética. Si prueba IMS-PCR positiva o IHQ anormal con pérdida de la proteína MMR MLH1, con prueba BRAF negativa, refiera el tumor a la prueba de hipermetilación del gen MLH1 (por MS - MLPA); si la prueba de hipermetilación MLH1 es positiva, indica baja probabilidad de Síndrome de Lynch. Algunos estudios sugieren, sin embargo, realizar una prueba genética sin prueba de hipermetilación del gen MLH1 o incluso en una prueba de hipermetilación positiva en familias con alta sospecha de CCR hereditario (16,125) Si la prueba de hipermetilación MLH1 y BRAF es negativa, derivar al paciente a asesoramiento genético y prueba genética NGS (secuenciación de última generación, más eficaz) o técnica MLPA, para confirmar SL.^{16, 17}

Varios estudios confirman que la estrategia de IHQ es costo-efectiva. Las diferencias en el CCR MSI-H esporádico de CCR-MSI-H-dMMR de SL.^{170, 171, 172} También pueden detectarse mediante análisis bio-informático NGS. Sin embargo, son necesarios protocolos de bio-informática sofisticados, pero no requieren una prueba de confirmación de IMS. Se necesitan más estudios para determinar su sensibilidad y especificidad en comparación con la prueba IHQ-MMR y la prueba IMS-PCR.¹⁷

La ausencia de antecedentes personales o familiares de CRC, en presencia de tumores extracolónicos vinculados al síndrome de Lynch, diagnosticados a una edad temprana (<50 años), no excluye esta enfermedad, y puede ocurrir ocasionalmente en familias con mutaciones en genes MMR de menor penetrancia para CRC. **(Figura 14).**

Como se mencionó anteriormente, la superposición de las vías de carcinogénesis (CIMP y CIN y MSI) también puede ocurrir en pacientes con SL. ^{118,119}



Figura 14 - El síndrome de Lynch debe investigarse en familias con cáncer de endometrio u otro tumor extracolónico relacionado con SL en pacientes <50 años, independientemente de sus antecedentes personales o familiares de CCR. Paciente con Lesión Serrada Sésil en colon derecho, con SL, con mutación MSH6, diagnosticada por antecedentes personales de cáncer de ovario a los 38 años e historia familiar exclusiva de cáncer de ovario. Seguimiento por colonoscopia desde los 40 años, hasta los 50 años en la actualidad, sin adenoma colorrectal. CORTESÍA - IAGE - Instituto Superior de Gastroenterología y Endoscopia y Laboratorio Virchow - Vitória - ES - Brasil.

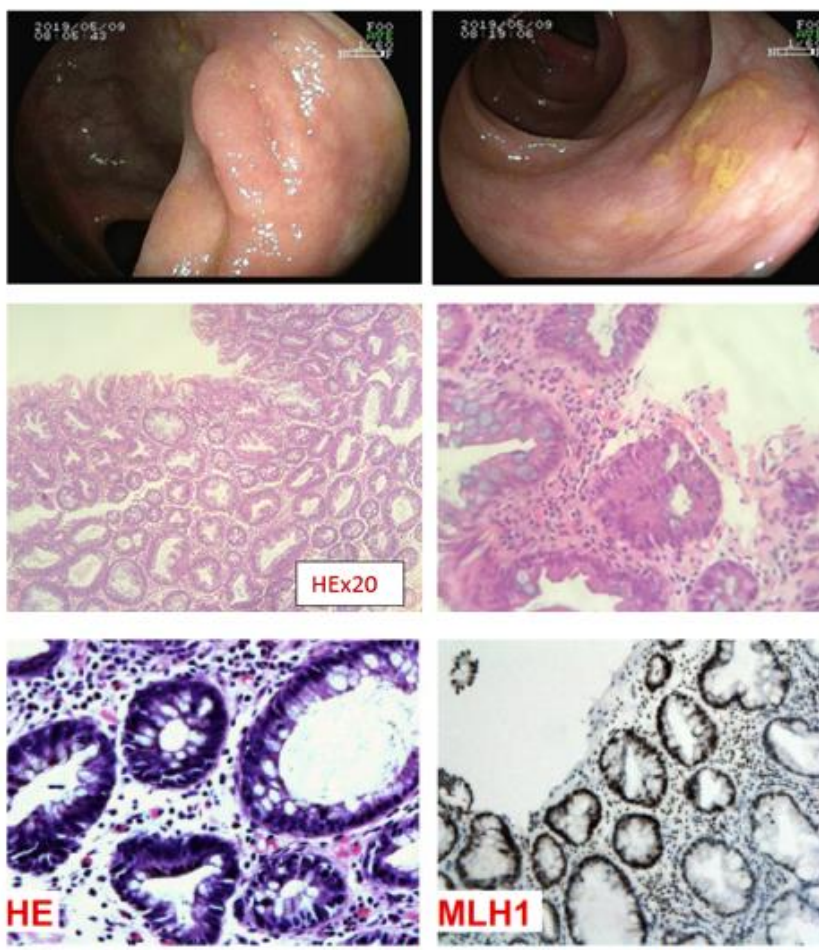


Figura 15 - Superposición "overlap". Los pacientes con síndrome de Lynch también pueden desarrollar CRC esporádico por otras rutas CIN tradicionales o alternativas CIMP y BRAF.

Mujer, 22 años, con Síndrome de Lynch, mutación MSH2 (familia con criterios de Amsterdam, alta penetración para CRC y cáncer de endometrio). Presentó a los 22 años dos lesiones serradas en colon derecho, una de ellas con displasia (foto - en colon transverso proximal).

Inmunohistoquímica: ausencia de MSI (normal para proteínas *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). **Mutación *BRAF* - V600E (PCR) positivo.** **Prueba de hipermetilación (PCR) negativa de *MGMT*.**

CORTESIA - IAGE - Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia e Laboratório Virchow- Vitória - ES - Brasil.

La ausencia de inestabilidad de microsatélites (por IHC o prueba MSI) en el CRC de un miembro de la familia con los criterios clínicos de Amsterdam II o Bethesda modificado no excluye el diagnóstico de SL. En este caso, se recomienda investigar a los otros miembros de la familia no examinados. También recordamos que un paciente con este síndrome puede desarrollar, ocasionalmente CRC por otra ruta de carcinogénesis (CIN o serrada) (Figura 15).

PRUEBA UNIVERSAL PARA IMS

La complejidad de la investigación familiar y la baja sensibilidad de los Criterios Clínicos de Amsterdam y Bethesda Modificados para el diagnóstico llevaron al Grupo Europeo de Expertos, reunido en Mallorca, en 2007, a recomendar el Test Universal para la Investigación de la IMS en el tumor de cada paciente con un nuevo diagnóstico de CCR en menores de 70 años, independientemente de los antecedentes familiares o para pacientes mayores de 70 años, en presencia de los Criterios de Amsterdam o Bethesda

Modificados, con el fin de reducir el fracaso diagnóstico en SL. La prueba universal se realiza en el tumor, utilizando la prueba MSI-PCR (Figura 16) o IHQ para proteínas MMR (Figura 13). Esta recomendación fue reafirmada en 2013 por el mismo grupo europeo en Mallorca.^{34, 173}

Beneficios de la prueba universal de LS

La prueba universal de IMS permite el diagnóstico de SL en el 3-5% de todos los casos de CCR, lo que confirma la mutación de uno de los genes de MMR.^{174, 175} Los estudios de pruebas moleculares de todos los CCR revelan una falla diagnóstica de hasta un 28% de los pacientes con SL con análisis de los criterios de Bethesda Modificados, en lugar de la Prueba Universal.^{24, 176, 177}

La justificación del uso de la prueba universal en CCR es reducir la morbilidad y mortalidad de los familiares de pacientes con SL.^{24, 145} La prueba IHQ entre individuos con CCR fue más sensible para identificar SL en comparación con otras estrategias, incluyendo los Criterios Bethesda, o en la estrategia selectiva para estudiar el tumor de pacientes con

Abordaje en PRUEBA UNIVERSAL MSI en Teste IMS positiva por PCR:

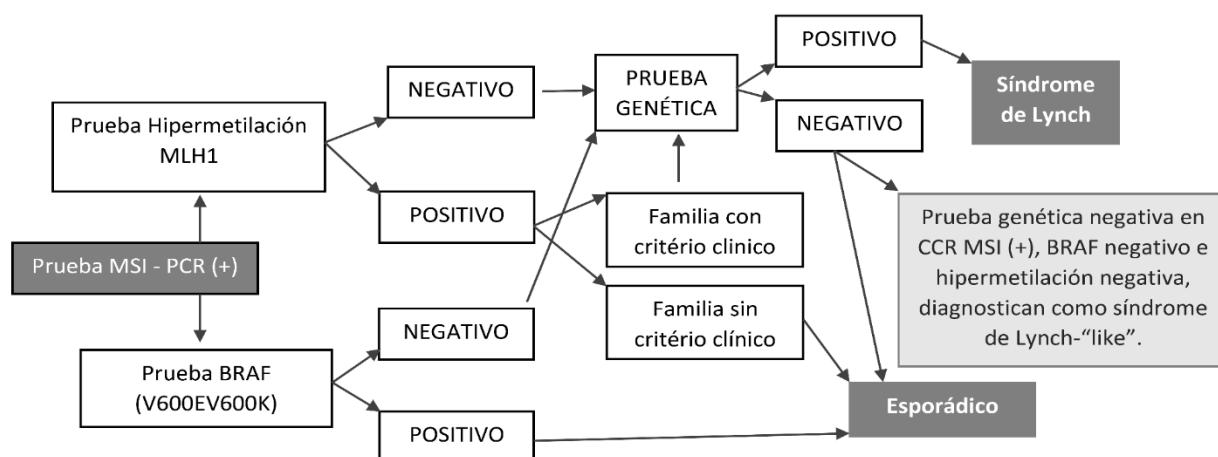


FIGURA 16 - PRUEBA UNIVERSAL DE INESTABILIDAD DE MICROSATELITES (MSI) - recomendada para todos los tumores colorrectales y endometriales, independientemente de la edad o la presencia de criterios clínicos para SL. **DIAGRAMA DE FLUJO DE PRUEBA DE PCR MSI.** Es posible que los portadores de la mutación MSH6 no se diagnostiquen mediante la prueba PCR MSI debido a una MSI tumoral baja. En este caso, la inmunohistoquímica es más eficaz.

CCR menores de 70 años o en pacientes mayores con Criterios Clínicos de Bethesda Modificados. Si el resultado de IHQ para MSH2, MSH6 o PMS2 es anormal, confirme el Síndrome de Lynch mediante pruebas genéticas individuales para la mutación correspondiente. Si no hay expresión de MLH1, continúe con la prueba BRAF o test de Hipermetilación de MLH1 para diferenciar el cáncer colo-rectal esporádico de CCR SL.^{24, 178} Realice primero la prueba BRAF V600E. Si la prueba BRAF V600E es negativa, realice una prueba de hiper-metilación en el promotor MLH1, que, si es negativa, confirma el diagnóstico de SL mediante prueba genética.¹⁷⁸

Aproximadamente el 20% de todos los pacientes con CCR tienen modificación epigenética por metilación del ADN (CIMP), con pérdida de la proteína MMR MLH1 (epimutación), a menudo asociada con la mutación p.V600 de BRAF, y el 15% tiene IMS o dMMR, que pueden superponerse en estas vías.^{118, 119} Por lo tanto, la prueba universal IMS tiene el beneficio adicional de diagnosticar al menos entre el 15% y el 30% de los pacientes con CCR, que tienen CCR esporádico dMMR / IMS. De estos, aproximadamente del 3% al 5% de los pacientes con CCR-IMS en estadio de metástasis se ven beneficiados, ya que se asocia a peor pronóstico y quimio-resistencia al tratamiento estándar (anti-EGFR), permitiendo guiar a quimioterapia personalizada ^{174, 175} y pacientes con CRC IMS en estadio II, por mejor pronóstico que los tumores MSS, sin necesidad de quimioterapia. ¹⁷⁹

Enfoque y rentabilidad de la prueba universal de MSI

Las guías recientes informan su rentabilidad para el cribado de SL^{16, 24, 31, 32, 134} y también para todos los casos de CCR,^{24, 171, 173, 180, 181} principalmente si CCR en <70 años o >70 años asociados a la presencia de los Criterios de Bethesda Modificados o en casos de cáncer de endometrio menores de 50 años.^{24, 145}

El cribado para incluir a personas de 60 a 69 años identificará un mayor número de casos de SL, aunque esto requiere un aumento de la costo total del programa. Ladabaum et al.¹⁷¹ concluyeron que, en el CCR, la prueba IHQ para proteínas MMR, cuando en ausencia de expresión de la proteína MLH1 (IHQ anormal), seguida de la prueba de mutación BRAF, emergió como un enfoque de bajo costo en personas con edad menor a 70 años.^{24, 171} Además de ser económica, la prueba universal para todos los pacientes con CCR detecta casi el doble de casos de SL que en pacientes más jóvenes y es rentable y comprable a otros servicios preventivos¹⁸¹ y con mayor sensibilidad en el diagnóstico, en comparación con la selección por los Criterios de Bethesda. ¹⁷⁷ Para el diagnóstico de la mutación BRAF, se prefiere la técnica de PCR, ya que identifica la proteína mutante V600E y V600K, en comparación con la IHQ que evalúa solo la proteína V600E. ^{16, 32, 125, 134, 139,140, 141, 151, 154}

Si la metodología utilizada para la prueba universal es la prueba IMS-PCR, en caso de un resultado positivo, utilice la prueba BRAF V600E en secuencia. Si la prueba BRAF es negativa, se recomienda la prueba de hipermetilación del promotor MLH1 que, si también es negativa, indica la prueba genética para confirmar la mutación germinal en SL. ¹⁷⁸

Algunos estudios muestran que el cribado universal con IHQ es sustancialmente más económico que otras metodologías y la inclusión de la prueba de mutación BRAF mejora sustancialmente la eficiencia, pero que la adición de la prueba de metilación posteriormente mejora aún más.¹⁸² Sin embargo, los estudios son controvertidos acerca de la rentabilidad de la estrategia de inclusión para la prueba BRAF universal para todos los pacientes con CCR, independientemente de su edad.

En Australia se recomienda el cribado de CCR para la evaluación de dMMR para identificar SL, aunque su rentabilidad aún no ha sido bien evaluada.¹⁸⁴ En

un estudio australiano reciente, la prueba universal (con IHQ para proteínas MMR y prueba BRAF-V600E) fue rentable para todos los límites de edad, en comparación con la vigilancia colonoscópica cada 2 años. El costo de IHQ con la prueba BRAF V600E fue de \$ 10,645 por paciente identificado con SL reduciéndose a \$ 7,044, al incluir al paciente y familiares identificados con SL.¹⁸³ En otro estudio, sobre los costos de cribado de SL, en pacientes con CCR en la población australiana, la estrategia Universal Test en pacientes <70 años resultó más rentable, debido al diagnóstico de un mayor número de casos, en comparación con la estrategia de edad superior a 70 años. En este estudio, la detección de SL mediante la estrategia IHQ seguida de la prueba de metilación 1- MLH1 o la prueba 2- BRAF V600E, si la pérdida de expresión de MLH1, la prueba de hipermetilación MLH1 fue más económico para todas las edades que la prueba BRAF, pero con poca diferencia.¹⁸⁴

La estrategia de la prueba BRAF V600E tiene solo un 75% de eficiencia como marcador sustituto para el diagnóstico de CCR esporádico con metilación de MLH1 en IHQ con pérdida de MLH1 / PMS2.¹⁸⁵

La rentabilidad de la prueba universal fue confirmada por una revisión sistemática reciente de la evaluación económica: los programas universales basados en IHQ de forma aislada o en combinación con la prueba BRAF, fueron rentables, en comparación con ningún examen y con programas dirigidos a la edad con un límite de 70 años y también en comparación con programas específicos con límites de edad más bajos.¹⁸⁶

El Test Universal IMS permite el diagnóstico de SL (3% de los casos CCR) y CCR MSI-H esporádico (15-25% de los casos CCR), siendo un factor predictivo de no respuesta a la quimioterapia anti-EGFR, para evitar Costes y morbilidad por falta de tratamiento del CCR MSI-H.^{7, 24, 31, 32, 140, 151} Por lo tanto, en los últimos años, desde 2009¹⁵⁹ y

especialmente después de 2014,^{24, 84, 130} la Prueba Universal IMS, con o sin BRAF, ha sido aceptado, por la mayoría de las guías, para todos los pacientes con CCR antes de los 70 años, en ausencia de antecedentes familiares o en mayores de 70 años en presencia de antecedentes familiares de cáncer relacionado con SL.^{130, 159} Un estudio informó que con el uso de la Metodología del límite de edad de 70 años para el cribado de SL, se perdió alrededor del 15% de los casos de SL.¹⁸⁷

Actualmente, la mayoría de las Guías recomiendan el cribado universal de dMMR para todos los casos de cáncer colo-rectal y endometrial, para cualquier individuo, a cualquier edad, incluso en ausencia de antecedentes familiares, para maximizar la sensibilidad del diagnóstico de SL y simplificar los procesos de seguimiento y tratamiento. Las Guías actuales reafirman la relación costo-beneficio de la Prueba Universal IMS, para focalizar el tratamiento de quimioterapia o inmunoterapia personalizada en CCR esporádico MSI-H, como factor predictivo de no respuesta a la terapia anti-EGFR.^{7, 16, 17, 32, 134, 139, 141, 178, 200}

La prueba universal de IMS también se recomienda para el cáncer de endometrio y el cáncer de estómago. Sin embargo, la adición de la prueba BRAF es apropiada solo para muestras de pacientes con CCR.^{16, 32, 36, 200} También existe una propuesta para realizar la Prueba Universal IMS para pacientes con neoplasias sebáceas para el diagnóstico del Síndrome de Muir-Torre. Según la Directriz del Grupo Mallorca - 2013, el diagnóstico se consideró positivo en aproximadamente el 14% de los casos testeados.^{17, 173, 188} Por tanto, esta estrategia se recomienda en el tumor de todo paciente con cáncer colo-rectal o endometrial, a cualquier edad e independientemente de los antecedentes familiares de cáncer vinculado a SL. La IHQ para proteínas MMR: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, asociadas a la prueba BRAF (preferiblemente por PCR V600E y V600K)

combinada con la vigilancia colonoscópica, es rentable, lo que ha sido probado por estudios regionales recientes.^{16, 17,183}

Aunque aún no está bien establecido, en el panel de la NCCN de la Guía 2020¹⁷ también se recomienda considerar la detección de tumores para la deficiencia de MMR para adenocarcinomas: cáncer de intestino delgado, gástrico, páncreas, tracto biliar, cerebro, vejiga, urotelio y cáncer adrenocortical, independientemente de la edad del paciente en el momento del diagnóstico.¹⁷

Barreras para implementar la Prueba Universal:

Se han identificado múltiples barreras, lo que dificulta la implementación de programas de seguimiento de SL universales. Estos programas requieren financiación adecuada, cooperación y comunicación interdisciplinaria eficaz, para abordar la planificación y la detección, un número suficiente de asesores genéticos, para garantizar que los pacientes en riesgo de SL sean identificados, notificados cuando los resultados sean anormales y remitidos para asesoramiento y pruebas genéticas.^{24, 189} No es necesario el asesoramiento de un genetista antes de obtener las pruebas de rutina del tumor. Sin embargo, es necesaria una infraestructura multidisciplinaria para manejar los resultados del cribado.¹⁷ Los laboratorios que realicen pruebas IMS-PCR o IHQ para proteínas MMR deben participar en un programa de control de calidad externo reconocido.¹⁷⁸

En comparación con las estrategias de IHQ tumoral para dMMR, la prueba del panel genético universal evitaría solo tres muertes más a lo largo de la vida de 2420 pacientes con LS y por lo tanto, no es rentable.¹⁸³ Algunos estudios sugieren que los patólogos asuman la responsabilidad inicial de solicitar la prueba universal de IMS para cribado de SL.¹⁹⁰ Se recomienda un consentimiento

informado firmado por el paciente para realizar la prueba molecular para su posterior diagnóstico.¹⁹¹

Se necesita una mejor adherencia a las Directrices y una mejor comprensión del enfoque del diagnóstico de SL, aumentando la frecuencia de derivación adecuada de pacientes aptos para Asesoramiento Genético, reduciendo así el número de pacientes de SL y familiares no diagnosticados. Además del enfoque de diagnóstico que utiliza criterios clínicos y la derivación de CCR y tumores de endometrio a la prueba universal IMS, se necesita una mejor comprensión del enfoque de las pruebas de exclusión como BRAF y la prueba de hipermetilación en CCR MSI-H, con el objetivo de reducir el coste de derivaciones innecesarias para pruebas genéticas en pacientes con BRAF y pruebas de hipermetilación positivas, ya predictivas de CCR esporádico, para mejorar la rentabilidad.

ASESORAMIENTO GENÉTICO Y PRUEBAS GENÉTICAS EN LS

La prueba genética se utiliza para confirmar el diagnóstico de SL, después de la identificación de los pacientes sospechosos, en base a criterios clínicos, IMS confirmada por IHQ para proteína MMR o prueba MSI-PCR y / o prueba universal IMS en el tumor. La confirmación del Test Genético reduce la mortalidad y morbilidad en familias con SL.¹⁴⁵ La identificación de la mutación genética en un familiar también permite la identificación de otros miembros de la familia afectados, en cuyo caso, puede dirigir el test genético a una mutación individualizada, con menor costo. Además, la identificación por el test genético de familiares sin riesgo de SL los liberará de colonoscopias innecesarias (justificadas por la vigilancia de personas en riesgo), reduciendo el costo de la vigilancia basada en la estratificación del riesgo.²⁴

Se recomienda el asesoramiento genético, antes y después de la confirmación de la prueba genética, para investigar los antecedentes personales y familiares de cáncer colo-rectal, endometrial y neoplasias malignas extracolónicas relacionadas con el SL, en tres o al menos dos generaciones, con el fin de aportar información sobre la vigilancia de los pacientes o sus familiares en riesgo, además del abordaje psicosocial.^{17, 41, 192}

Por su complejidad y diversidad, la asesoría genética debe ser realizada por un equipo multidisciplinario: Gastroenterólogo, Endoscopista, Patólogo, Genetista, Biólogo Molecular, Oncólogo, Cirujano Coloproctólogo o Cirujano Oncológico / Ginecólogo, Psiquiatra y Psicólogo, en un Centro de Medicina con experiencia en genética. Henry Lynch y col. enfatizó la necesidad de compasión y confidencialidad en la investigación y vigilancia de los pacientes y sus familias.^{41, 192} El asesoramiento genético previo a la prueba debe ser evaluado por un especialista en genética para la interpretación de resultados complejos, incluso para diferenciar mutaciones somáticas patógenas de variantes de significado incierto - VUS (*variants of unknown significance*).¹⁷

Se debe considerar el asesoramiento de los miembros de la familia. Se debe incentivar al paciente a que comunique los resultados de la prueba genética a su familia. La atención estándar consiste en proporcionar al paciente una carta detallada con un folleto de información para compartir con los miembros de la familia, informando los hallazgos de la prueba de mutación genética y una descripción de cómo funcionan las pruebas predictivas, incluida la información clínica y cómo las pruebas genéticas pueden alterar el riesgo del estado del cáncer de otros miembros de la familia, quienes pueden tener un 50% de riesgo de tener una mutación genética. Sin embargo, el enfoque de identificar a los familiares e informarles

del riesgo presenta desafíos aún mayores, tales como: renuencia del paciente índice a contactar a los familiares, falta de información de contacto del familiar, falta de recursos de los proveedores para ayudar a rastrear a las personas en riesgo y las consideraciones de privacidad y confidencialidad del diagnóstico del paciente. Sin embargo, aunque esta es recomendada, más de la mitad de estos familiares no reciben la información necesaria para el diagnóstico y prevención.⁴¹

Una de las tareas que más tiempo requiere del asesor genético es recopilar información de la historia familiar y crear un “*heredograma*”. Las barreras a la transmisión de información involucran problemas de comunicación, junto con actitudes y prácticas que varían entre genetistas clínicos, experiencia local, bajo cumplimiento de las recomendaciones de vigilancia por parte del paciente, aceptación y costos limitados de las pruebas genéticas, donde se identifican aspectos médico-legales, problemas psicológicos y éticos.^{41, 193}

Algunos estudios han demostrado una mayor adherencia a las pruebas genéticas en las familias que participaron en una **“Reunión de información familiar”**: una oportunidad para que la familia se reúna con un proveedor y un asesor genético, especialmente para los familiares que no son de primer grado.⁴¹ Se debe firmar un consentimiento informado antes de la prueba genética, con consulta con el psicólogo, 30 días antes. El asesor genético debe informar al individuo, que será sometido a la prueba genética, sobre las implicancias de los resultados de la prueba y sus limitaciones. Las pruebas genéticas deben realizarse en pacientes con alta sospecha de síndrome de CCR hereditario (Síndrome de Lynch), a la edad de 20 años, y en familiares de primer grado de individuos con diagnóstico confirmado o miembros de una familia con una mutación genética conocida.^{194, 195, 196}

Las pruebas genéticas deben realizarse en

- Personas que cumplen con los Criterios Amsterdam I / II. De 20 a 25 años, en familiares de primer grado de pacientes con mutación conocida de MMR o en presencia de los Criterios de Amsterdam, incluso si se trata de una familia sin mutación conocida. Las pruebas genéticas tienen un valor predictivo del 100% para los miembros de la familia con una mutación conocida.¹⁹⁵
- Presencia de uno de los tres primeros Criterios Bethesda modificados;¹⁹⁵
- Antecedentes personales de cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 50 años;¹⁹⁵
- Prueba IMS positiva (en tumor o adenoma) con prueba de hipermetilación y prueba de mutación BRAF negativa.^{7, 16, 17, 24, 32, 134, 140, 141}
- Prueba de IMS negativa en un tumor de un individuo con alta sospecha de síndrome de Lynch, debido a la posibilidad de fracaso diagnóstico, especialmente en individuos con una mutación MSH6.^{16, 17, 24, 32, 134}
- Inmunohistoquímica anormal / negativa para la proteína reparadora de errores MSH2, MSH6 y PMS2.^{16, 17, 24, 32, 134}
- IHQ anormal / negativa para la proteína de reparación de desajustes MLH1, con prueba de hipermetilación negativa y prueba de BRAF negativa. En algunos casos, la prueba de hipermetilación positiva para MLH1 metilado puede no excluir el Síndrome de Lynch.^{16, 17, 24, 32, 134}
- Si es imposible evaluar la prueba genética en parientes de primer grado, los parientes más lejanos deben someterse a pruebas de mutación genética.¹⁶

Una revisión sistemática en 2004 demostró que el asesoramiento genético es rentable.¹⁹⁷

Tan pronto como se identifique la mutación genética, todos los familiares de primer grado del paciente afectado deben ser remitidos a Asesoramiento Genético y Pruebas Genéticas a la edad de 20 años, momento en el que debe comenzar la vigilancia de la colonoscopia preventiva. Los estudios demuestran que, al reducir costos, los paneles de Secuenciación Multigenes (NGS) de última generación se han convertido en una prueba de bajo costo, de primera línea, cada vez más accesible y económica, siendo actualmente los preferidos para permitir el diagnóstico de SL y otros Síndromes genéticos de CCR de alta y baja penetrancia.¹⁹⁸

El panel multigénico de NGS puede revelar resultados de mutaciones incidentales inesperadas (clínicamente significativas o asociadas solo con polimorfismos benignos) y variantes de significado incierto (VUS), que deben ser interpretadas por el asesor genético (192). Si es una variante de significado incierto o sin mutación genética patológica identificada, se recomienda una vigilancia personalizada basada en el riesgo familiar e individual.^{16, 17}

En ausencia de análisis tumoral o material insuficiente, los pacientes con sospecha de Síndrome de Lynch deben ser derivados a la prueba genética para evaluar la presencia de mutaciones MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM. Ante la imposibilidad de examinar al paciente afectado por la enfermedad o analizar el tumor, el familiar de primer grado debe someterse a una prueba genética.¹⁶

Las personas menores de 50 años, con CCR se benefician del Panel de Pruebas Genéticas NGS, debido a la ventaja de evaluar los genes relacionados con el Síndrome de Lynch y permitir el diagnóstico de otros síndromes hereditarios. Se

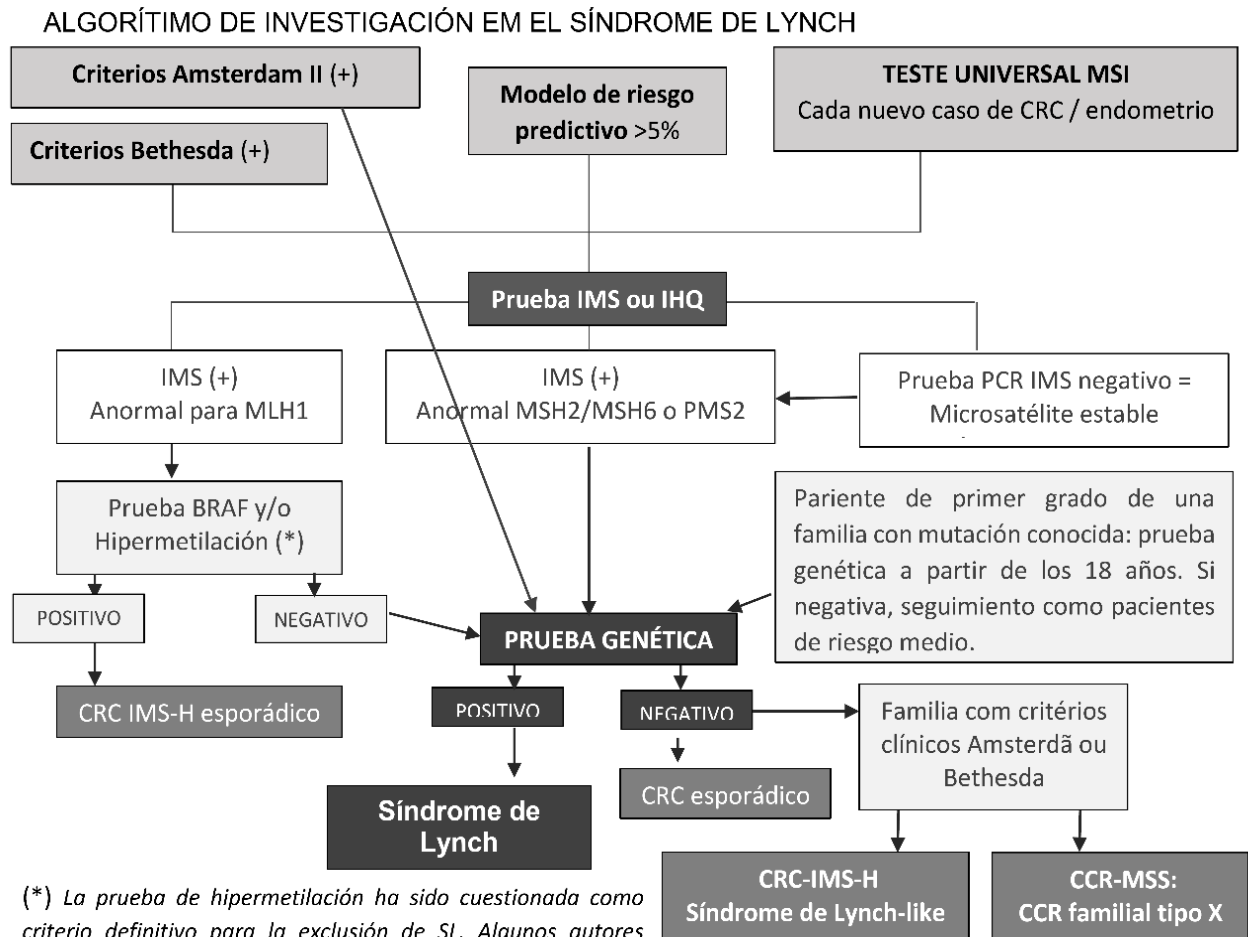


Figura 17 - Estrategia de diagnóstico en pacientes con criterio clínico o modelo predictivo con sospecha de Síndrome de Lynch y para Prueba Universal MSI para cualquier nuevo diagnóstico de cáncer colorrectal o endometrial, independientemente de la edad o antecedentes familiares. En caso de MSI Test (+) BRAF por IHC (proteína V600E que representa la mayoría de los casos de CRC con mutación BRAF) o por PCR (el más efectivo evalúa V600E y V600K) → se (+) excluye SL. Si la prueba BRAF es negativa, realice la prueba de hipermetilación o Prueba genética para MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y deleciones EPCAM. Actualmente es más rentable realizar el panel multigénico NGS. La inmunohistoquímica (IHC) dirige la mutación para que se investigue en la prueba genética, lo que reduce el costo del examen. IHC anormal para la prueba MLH1 → BRAF: se (+) excluye SL. Prueba BRAF negativa, adelante para prueba genética para MLH1. IHC anormal para MSH2, MSH6 o PMS2 → prueba genética correspondiente a la mutación identificada probable o deleción EPCAM (si es anormal para MSH2).^{17, 241}

Adaptado de Guideline NCCN 2020¹⁷ y Libro: Alves PRA, Habr-Gama A, Bicalho-Assis RVBF. Rastreamento e vigilância do câncer colorretal. Grupos de risco. Cap 13: 155-196. Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica – intestino delgado, Cólon e Reto. Sakai P et al. Volume 4; 2ª edição. Editora Atheneu. Brasil.²⁴¹

necesitan más estudios para demostrar esto.¹⁸³ Un estudio multicéntrico prospectivo realizado por Pearlman R et al en 2017, evaluó 450 pacientes con CCR (menores de 50 años) que se sometieron a una investigación sobre dMMR mediante IMS-PCR o prueba IHQ para proteínas MMR, siendo rentable cuando se compara con IHQ para proteínas MMR con la prueba BRAF.¹⁹⁹ En este estudio, las pruebas genéticas permitieron el diagnóstico de síndrome genético, con diagnóstico de al menos una mutación patogénica, en 1 de 6 pacientes con CCR menores de 50 años (75 mutaciones genéticas en 72 pacientes = 16%), con prevalencia de Síndrome de Lynch en 8.4% y otros síndromes genéticos en 8%.¹⁹⁹

Después de las pruebas genéticas, aproximadamente el 50% de los pacientes con síndrome de Lynch aún permanecen sin una mutación identificada. La secuenciación de última generación (NGS) tiene mayor sensibilidad y especificidad que los kits de PCR comerciales, siendo el método más eficaz y económico, o se puede realizar la técnica de mutación genética MLPA correspondiente.^{16, 32, 200}

En un estudio de análisis de costo-beneficio, las pruebas genéticas, la detección y la cirugía profiláctica redujeron la muerte por CCR entre un 7% y un 42% y la muerte por cáncer de endometrio y ovario entre un 1% y un 6%. La inmunohistoquímica para proteínas MMR, seguida de la prueba de mutación BRAF, se prefirió por su mejor costo-efectividad (mayor relación costo-efectividad de \$ 36,200 por vida salvada / año).¹⁷¹ En el Reino Unido, otro análisis reciente de costo-efectividad para SL en cáncer endometrial, utilizando IHQ para la prueba de metilación de dMMR y MLH1, fue rentable en comparación con ninguna prueba, en mujeres más jóvenes con cáncer de endometrio, a un costo de £ 14,200 por AVAC ganado.^{16, 32, 201} Se necesitan más estudios para demostrar rentabilidad,

en comparación con la inmunohistoquímica para proteínas MMR con la prueba BRAF.¹⁸³

Cáncer extra-colónico en SL.

CÁNCER GÁSTRICO (CG)

El carcinoma gástrico hereditario se encontró originalmente en una forma ampliada en la "*Familia G*" de Warthin, descrita por primera vez en 1913.⁴⁶ En 1971, Lynch y Krush demostraron una reducción en la incidencia de CG en la Familia G, observado en la misma proporción que en la mayoría de la población occidental.^{53, 74}

La prevalencia de cáncer gástrico (CG) es del 5,3% al 8%, oscilando entre el 0,7% y el 13% según la Guía de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal - ESGE de 2019, (26), pero actualmente es mucho más baja en América. Europa del Norte y Occidental.^{26, 84, 94, 151}

CG en SL, generalmente de tipo intestinal, demuestra una alta inestabilidad de microsátélites (MSI-H) y deficiencia en la expresión de proteínas reparadoras de errores de apareamiento (dMMR). El Test Universal IMS también debería realizarse en todos los adenocarcinomas gástricos, según estudios más recientes^{17, 36} pero aún sin analizar su rentabilidad.

El riesgo acumulado de CG y la edad de presentación varían según la mutación de la línea germinal, reportada en 5% a 7% y 0.2 a 9% en mutaciones MLH1 y MSH2, respectivamente, en promedio a los 53 años de edad. y un riesgo acumulado de ≤1% a 7,9% a los 45-81 años de edad en la mutación MSH6, en comparación con el 0,9% en la población general y sin información para la mutación PMS2.¹⁷

Hay estudios que informan de mayor prevalencia de cáncer gástrico en pacientes con mutaciones patogénicas de los genes MLH1 o MSH2, en comparación con el gen MSH6.^{26, 205} Esta afirmación se confirmó en un reciente estudio prospectivo de cohortes internacional, que incluyó a más de 3.000 portadores de mutaciones genéticas no afectados: el riesgo acumulado de cáncer de estómago fue de 7% y 8% para los pacientes con mutaciones MLH1 y MSH2, respectivamente.⁸⁵

Renkonen-Sinisalo y col. informó que las lesiones precursoras del cáncer gástrico, incluida la infección por *Helicobacter pylori* y metaplasia intestinal, se observaron en el 26% y 14%, respectivamente, de los pacientes con mutaciones de MMR.^{24, 206}

En el SL, el cáncer de estómago se presenta en promedio entre los 40 y los 45 años de edad (variando entre los 55 y los 64 años). Se desconoce la historia natural y la trayectoria de transformación patológica. Sin embargo, al ser el tipo histológico intestinal el más frecuente, existe evidencia de que la infección por *H. pylori* representa una condición clínica predisponente a CG, por lo que se recomienda su erradicación. No existen estudios que evalúen la efectividad del cribado y la vigilancia de CG en pacientes con SL, pero debe considerarse en personas con riesgo de ser afectados por SL. Algunas guías recomiendan la realización de biopsias y la erradicación de *Helicobacter pylori*, con seguimiento por endoscopia digestiva alta cada 2 a 3 años desde los 30 a los 35 años.^{7, 17, 24, 26, 84, 94, 151}

Según lo informado por el panel de directrices de la NCCN en 2020,¹⁷ aunque no hay datos claros que respalden la vigilancia en el SL del cáncer de intestino delgado gástrico, duodenal y distal,¹⁷ el panel de Guías de la NCCN en 2018¹⁶ recomendó endoscopia digestiva alta (EDA), con valoración del duodeno distal o yeyuno cada 3 a 5 años, a partir de los 40 años,¹⁶ también se recomienda en la

actualización 2020 de la NCCN, para individuos con factores de riesgo (varón, edad avanzada, variantes MLH1 o MSH2 patógeno, familiar de primer grado con CG, residente de etnia asiática o inmigrante de países con alta incidencia de cáncer gástrico, gastritis autoinmune, metaplasia gástrica de tipo intestinal y adenomas gástricos). Considere hacer pruebas y tratar *H. pylori*, si se detecta.¹⁷

Un estudio retrospectivo de 2006 a 2013²⁰⁷ de 3828 pacientes con mutaciones patogénicas (1346 MLH1, 1639 MSH2, 670 MSH6, 145 PMS2 y 28 EPCAM) mostró que 41 individuos (1%) tenían antecedentes de CG y 350 (9,1%) tenía uno o más familiares de primer o segundo grado con cáncer gástrico. Sexo masculino (OR 2,82), anciano (OR 2,07 durante 10 años), mutación del gen MLH1 (OR 6,53) o MSH2 (OR 5,23) en comparación con las mutaciones MSH6, PMS2 y EPCAM y pariente de primer grado (OR 2,52), pero no de segundo grado (OR 1,12), fueron factores de riesgo independientes para CG.²⁰⁷

En un estudio holandés, se incluyeron cuatrocientos cuarenta y tres (hombres, 184) pacientes con SL con mutación genética comprobada. La EDA reveló CG en 8 individuos (6,1%), las biopsias confirmaron inflamación en 23 (17,4%), metaplasia intestinal en 4 (3,0%) y ausencia de anomalías patológicas o endoscópicas en 97 (73,5%). De estos individuos con SL, el 20% fueron positivos para *Helicobacter pylori*.^{26, 208}

TUMORES DE DUODENO E INTESTINO DELGADO

No existe evidencia clara para la recomendación de vigilancia del cáncer de duodeno e intestino delgado distal en SL.¹⁷ En individuos con SL, el riesgo acumulativo de desarrollar cáncer de intestino delgado, antes de los 70 años, osciló entre 0,6 % a 7,2%, en pacientes con mutación

patogénica del gen MLH1. La mayoría de los cánceres del intestino delgado se localizan en el duodeno (50 a 80% de los casos), seguido del yeyuno (10 a 25%).

En un reciente estudio de cohorte francés ²¹¹ de pacientes con SL, siete de 154 (4,5%) tenían al menos una lesión duodenal (12 lesiones visualizadas): en el duodeno descendente (n = 7), "*genu inferius*" (n = 2), bulbo duodenal (n = 1), papila (n = 1), cuarta porción del duodeno (n = 1), con tres adenocarcinomas invasivos. La edad media al diagnóstico fue de 58 años (49-73 años): con una mayor prevalencia en pacientes con la mutación MSH2 = 7,1% (6/85) que MLH1 = 2,4% (1/41) (MSH2 - OR: 5,17, IC 95% (0,8-60,07) p = 0,1307 Este estudio sugirió considerar el cribado duodenal regular, durante la endoscopia digestiva alta, en pacientes con SL.²¹¹

Dos estudios con video-cápsula endoscópica (VCE), reportados en la *ESGE Guideline 2019*,²⁶ observaron neoplasias en el intestino delgado, variando entre 1.5% - 8.6%: 1- Saurin et al, en 2010,²¹² reportaron una tasa de 8,6% (3/35) de neoplasias en intestino delgado, confirmadas histológicamente en pacientes con SL, y 2- Haanstra et al, en 2015 ²¹³ reportaron una tasa del 1,5% en una cohorte de 200 pacientes con SL, siendo las lesiones encontradas solo en el duodeno.

El estudio prospectivo de Saurin et al ²² comparó la VCE con la enteroclisia por tomografía computarizada (TC) en treinta y cinco pacientes asintomáticos con SL. Se diagnosticaron neoplasias de intestino delgado en tres pacientes (8,6%): un adenocarcinoma (T3N0M0) y dos adenomas con displasia de bajo grado. La VCE identificó todas las neoplasias y la enteroclisia por TC planteó la sospecha de una neoplasia (adenocarcinoma), con fracaso en el diagnóstico de las otras dos. ²¹²

Otro estudio multicéntrico prospectivo reciente, realizado por Haanstra et al en 2017, ²¹² demostró que la repetición de VCE en 155 pacientes asintomáticos con SL, después de una media de 2,2 años (rango, 1 a 6 años), no confirma neoplasia de intestino delgado, con un alto número de resultados falsos positivos. Todas las lesiones significativas menos una se localizaron proximalmente. Los autores concluyeron que no se apoya el uso de VCE como técnica de vigilancia del intestino delgado en pacientes asintomáticos con LS.²¹⁴

Por lo tanto, las guías no recomiendan la vigilancia de rutina del intestino delgado en personas con síndrome de Lynch, incluida la guía ESGE 2019, ²⁶, ⁸⁴ ya que aún no es una estrategia accesible.

TUMOR UROTELIAL

Existe un mayor riesgo de cáncer urotelial en el síndrome de Lynch. Sin embargo, los estudios sobre su incidencia son heterogéneos. Las Guías reportan una incidencia variable: según el panel de Guías de la NCCN 2018 ¹⁶ entre 1% y 6.7% y entre 5% y 12% según la ASCO - *Sociedad Americana de Oncología Clínica*, en 2014,⁹⁴ en pacientes con SL.

Un estudio en Dinamarca de 288 familias con SL demostró 48 casos de cáncer de uréter, 34 de pelvis renal y 54 de vejiga urinaria a una edad promedio de 61 años (24-89 años), con un mayor riesgo de mutación de MSH2 (6,9%), seguido de las mutaciones MLH1 (2,9%) y MSH6 (1,7%), con predominio en hombres. Informaron dMMR en el 90% de los tumores y IMS en el 23%. Las mutaciones en MSH2 estaban sobre-representadas (73%).²¹⁶

No hay pruebas claras que apoyen la vigilancia de los cánceres uroteliales en SL. No se comprende bien la detección ideal en esta población. A pesar del bajo grado de evidencia, en individuos seleccionados, debe realizarse análisis de orina

anual (citología oncológica) entre los 30 y los 35 años.^{16, 17}

CÁNCER DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se recomienda una evaluación psicológica y un examen neurológico anual entre los 25 y los 30 años.¹⁶

La atención debe centrarse en los pacientes con Síndrome de Turcot, una variante de SL, caracterizado por la presencia de glioblastoma multiforme cerebral entre los 20 y 40 años y meduloblastoma cerebeloso, en presencia de antecedentes familiares de CCR.⁴⁴

CÁNCER DE PANCREÁTICO 'MISMATCH'.

El riesgo de cáncer de páncreas en pacientes con SL no está bien establecido, con una estimación del 4%.⁹⁴ El riesgo global hasta la edad de 75 años en SL en mutaciones: MLH1 = 6%, MSH2 / EPCAM 2% - 6% y desconocido, pero bajo PMS2.⁸⁵

Los datos del panel de Directrices de la NCCN en 2020¹⁷ confirman un mayor riesgo acumulativo en la mutación patógena MLH1 del 6.2%, pero informan un menor riesgo en MSH2 (0.5-1.6%), MSH6 (1,4-1,6%) y PMS2 (\leq 1-1,6%), frente al riesgo acumulado de 1,6% en la población general, sin edad estimada de presentación.¹⁷

En un estudio de 6.342 personas de 147 familias con mutaciones en el gen de reparación de desajustes, (MMR) (217) 21% de las familias (31/147) informaron al menos un caso de cáncer de páncreas: 47 casos en 31 familias: 31 casos de cáncer pancreático en familias con una mutación del gen MSH2. Riesgo acumulado de 3,7% hasta los 70 años, lo que representa un aumento de 8,6 veces

en comparación con la población general.²¹⁷ Otro estudio de 130 familias con mutaciones de MMR demostró 22 cánceres de páncreas con muchos casos de inicio temprano.²¹⁸

A pesar de la mayor incidencia de cáncer de páncreas en SL, no hay evidencia para recomendar el cribado preventivo.¹⁶

Los beneficios de la detección del cáncer de páncreas son controvertidos y deben realizarse en centros de referencia, a partir de los 50 años o 10 años antes de la edad del familiar más joven diagnosticado con cáncer de páncreas, (lo que ocurra primero), por resonancia magnética anual con contraste MRI / MRCP y / o *Endo-Ultrasonography* (EUS), en pacientes con la mutación MLH1.¹⁷

CÁNCER DE PRÓSTATA

Algunos estudios heterogéneos han sugerido que el riesgo de cáncer de próstata puede aumentar en pacientes con SL. Un meta-análisis de 2014 informó un aumento del riesgo de 2,13 a 3,67 veces en estos pacientes. El valor predictivo positivo de la detección de cáncer de próstata con PSA en estos hombres puede ser lo suficientemente alto como para justificar la detección recomendada. Existe alguna evidencia de que el cáncer de próstata se diagnostica con mayor frecuencia en hombres con la mutación del gen MSH2. El 73% de los casos de cáncer de próstata mostraron inmuno-histoquímica con pérdida de expresión de la proteína MMR.^{16, 219.}

A pesar de la posibilidad de una mayor incidencia de cáncer de próstata en SL, no hay evidencia suficiente para recomendar su cribado preventivo.¹⁶

El "Enfoque en el tratamiento y diagnóstico del cáncer de endometrio y ovario" se analiza en otro capítulo de este libro.

Síndrome de Lynch y Cáncer colorrectal familiar tipo X (FCRCTX - *Familial Colorectal Cancer Type X*)

Familias que cumplen con los criterios clínicos para el diagnóstico (Amsterdam II) o la investigación (Bethesda modificada) para el síndrome de Lynch, pero sin mutación conocidos se clasifican como: 1- Síndrome similar a Lynch (LLS) o 2- Cáncer colorrectal familiar tipo X (CCRCTX):

1 - Síndrome Similar a Lynch (SLL - *Syndrome de Lynch-like*)

El síndrome de tipo Lynch (SLL) representa aproximadamente el 50% de los pacientes que cumplen los Criterios Amsterdam II o Bethesda Modificado, en los casos en los que la mutación patogénica no se ha identificado mediante pruebas genéticas para SL.

Las pautas anteriores recomendaban que las familias que cumplían los criterios de Amsterdam II fueran reconocidas como HNPCC (cáncer colorrectal hereditario sin poliposis) y debían seguirse de forma similar al SL con una mutación conocida.³⁴ Actualmente, el término SLL se utiliza para clasificar a los individuos o familias que cumplen los criterios Amsterdam II o uno de los Criterios Bethesda Modificados, con un tumor caracterizado por MSI-H, confirmado por pruebas IMS o IHQ para dMMR, pero con una prueba genética realizada sin mutación genética identificada (por secuenciación de ADN - preferiblemente NGS). El CCR MSI-H esporádico debe ser previamente excluido por la prueba de mutación BRAF (preferiblemente PCR-V600E y V600K o IHQ - V600E) y por hiper-metilación del ADN si se identifica dMMR para MLH1 (determinado por MS-MLPA o PCR-MSP).^{17, 24}

En los tumores SLL, estudios previos han demostrado una mayor frecuencia de mutaciones somáticas MLH1 y MSH2 como causa de dMMR con IMS.²²⁰ Aunque no se comprenden bien, algunos estudios sugieren que otras mutaciones de la línea germinal (genes de la ADN polimerasa POLD1 y POLE), o Las mutaciones bialélicas somáticas de la línea germinal en MUTYH también pueden alterar el sistema MMR y pueden resultar en CRC IMS, con una alta probabilidad de estar asociadas con familias con SLL.^{17, 221, 222, 223.} También se puede considerar para evaluar otros genes de reparación de "escisión de bases" (NTHL1).^{17,223}

La frecuencia de deficiencia inexplicada de MMR es variable en la literatura, del 32% al 72% de los pacientes con deficiencia de MMR o del 2% al 5% de todos los pacientes evaluados.^{224, 225, 226, 227}

Una revisión de Buchanan et al ²²⁸ mostró que hasta el 59% de los carcinomas colo-rectales con deficiencia de MMR y el 52% de los carcinomas endometriales con dMMR, se identificaron con SLL.²²⁸

Tres estudios recientes sugieren que las mutaciones somáticas bialélicas en el tumor dMMR también pueden ser una causa de SLL, en el 69% de estos pacientes con deficiencia inexplicada de MMR.^{226, 229, 230}

Mass-Moya et al, ²³¹ un total de 3352 carcinomas colo-rectales y 215 carcinomas endometriales fueron analizados prospectivamente. El 32% de los pacientes con expresión anormal de MMR IHQ, sugerente de SL, se sometieron a una prueba genética dando negativos para la línea germinal de MMR y EPCAM y se clasificaron como SLL. Al comparar las características clínicas y patológicas de los carcinomas colo-rectales y endometriales en 21

pacientes con SLL y 45 pacientes con SL, los autores encontraron un porcentaje más alto de CCR en el colon derecho que en pacientes con SL (93% versus 45%; $P < 0,002$); pero un porcentaje más bajo de tumor sincrónico o metacrónico (7% vs 38%; $P = 0,04$) y es menos probable que demuestre una pérdida aislada de la expresión de MSH6 dentro de su tumor. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en relación con la edad al momento del diagnóstico inicial (mediana de edad 48 años; variación, 21-73 años) y los pacientes con síndrome de Lynch (mediana de edad, 53 años; variación, 37-76 años) ($P = .43$), para estadio tumoral, grado tumoral, tamaño tumoral, linfocitos infiltrantes tumorales, reacción linfocítica tipo Crohn, diferenciación mucinosa, diferenciación de células de sello o diferenciación de la médula espinal. Los pacientes con síndrome de Lynch confirmado tenían muchas más probabilidades de tener antecedentes familiares de cáncer que cumplían con los criterios de Amsterdam I o II en comparación con los pacientes con síndrome de Lynch (38% versus 5%; $P = 0,0006$). No hubo diferencias significativas en pacientes con carcinoma de endometrio.²³¹

En un análisis del registro nacional EPICOLON-III (*www.epicolon.es*) de pacientes con CCR en España, publicado en 2020, en el que participaron 25 hospitales, se identificaron 160 pacientes con SLL: el 11% tenía Criterios Amsterdam II y el 65% Criterios para Bethesda Modificado. La edad media al momento del diagnóstico del CCR fue de 54,9 años (DE, 14,2) y 53 pacientes (33%) tenían menos de 50 años en el momento del diagnóstico. Cinco pacientes (3,1%) desarrollaron un segundo CCR en un período promedio de 7 años (DE, 3,9 años), el 16,8% tenía antecedentes de tumores no CCR y el 3,1% tenía antecedentes de otros tumores no cancerosos. -CCR relacionado con SL.²²⁷

Algunos estudios han demostrado la presentación de CCR a una edad más temprana en pacientes

diagnosticados de SLL con criterios clínicos, en comparación con pacientes sin antecedentes familiares de neoplasia, diagnosticados por Prueba Universal MSI. Esto demuestra la diversidad de carcinogénesis en este síndrome, que aún debe estudiarse mejor.²²⁷

Datos recientes indican que los familiares de primer grado de pacientes con SLL tienen un riesgo menor de CCR en comparación con SL, pero un riesgo mayor en comparación con los familiares de primer grado de pacientes con CCR esporádico MSI-H con dMMR.^{225, 232}

A pesar de su heterogeneidad, el SLL suele presentar una evolución clínica similar al SL, aunque la mutación genética permanece sin identificar. Se necesitan más estudios para evaluar la patogenia y la herencia de SLL. Por tanto, a pesar del bajo nivel de evidencia, el manejo y seguimiento de los pacientes con SLL y sus familiares de primer grado, debe realizarse de forma similar al SL. No está claro si los pacientes con SLL deben someterse al mismo protocolo de detección intensiva durante toda su vida.

2- Cáncer colo-rectal familiar tipo X (FCRCTX)

En 2005, Lindor NM et al.²³³ evaluaron 3.422 individuos de 161 familias con los criterios de Amsterdam, entre 1997 y 2001. Solo el 60% de estas familias tenía una mutación genética identificada. Observaron una menor penetrancia y una manifestación tardía de CCR en individuos sin una mutación identificada (edad media al diagnóstico de CCR de 60,7 años frente a 48,7 años) y con menor incidencia (SIR, 2,3) cuando se comparan con familias con mutación genética identificada (SIR, 6.1), además de la ausencia de cáncer extra-colónico.²³³

Estudios previos de Jass et al, inicialmente en 1995,²³⁴ habían reportado diferencias en el fenotipo de pacientes con criterios de diagnóstico clínico sin mutación conocida, observando: menor incidencia de CCR proximal, adenocarcinoma mucinoso indiferenciado y menor probabilidad de invasión ganglionar;²³⁴ y posteriormente en 1996, reportan mayor presencia de adenomas, pero con menor probabilidad de histología avanzada.²³⁵

Por tanto, el diagnóstico de CCRFTX debe establecerse en familias que cumplan los Criterios Clínicos del Síndrome de Lynch (Amsterdam II o Bethesda Modificada), con prueba genética negativa para genes MMR y en ausencia de IMS en el tumor. En este síndrome, el cáncer predomina en el colon distal y ocurre más tarde (60,7 x 48,7 años) que en SL, además de la menor frecuencia de cáncer extra-colónico. El uso de IHQ y pruebas genéticas son esenciales para la definición de causalidad genética. Las recomendaciones para el intervalo de seguimiento para los miembros de la familia afectados por la enfermedad y sus familiares de primer grado incluyen Colonoscopia cada 3-5 años, comenzando alrededor de 5-10 años antes de la edad del diagnóstico de cáncer en el miembro más joven de la familia. Hasta la fecha, no se recomienda el cribado intensivo del cáncer de endometrio en familias con CCRFTX.^{24, 151, 233, 236, 237}

Síndrome de deficiencia de reparación bialélica de desajuste (BMMRD – *Biallelic Mismatch Repair Deficiency Syndrome*)

El síndrome de Lynch (SL) se caracteriza por una mutación autosómica dominante en uno de los genes de reparación de desajustes (MMR) en forma monoalélica. El síndrome de deficiencia de reparación de desajuste bialélico (BMMRD) es extremadamente raro y se caracteriza por la presencia de una mutación bialélica en el *Mismatch*

Repair Genes (MMR). Tiene un fenotipo más agresivo y es más frecuente en mutaciones de los genes PMS2 y MSH6.²³⁸

La BMMRD puede ocurrir en el 25% de los hijos de dos individuos con la misma mutación genética que el síndrome de Lynch, generalmente por consanguinidad. El concepto de adenoma acelerado permanece, pero aún más agresivo. El cáncer se presenta de manera más intensa y temprana, a veces en la niñez, en promedio a los 16 años de edad (entre los 8 y los 48 años). Los pacientes pueden tener estigmas de neurofibromatosis y manchas “café con leche”. Eventualmente, puede no haber antecedentes familiares conocidos relacionados con SL.²³⁸

La deficiencia de reparación de desajustes (MMR) puede manifestarse en cualquier tejido, desde el nacimiento, generalmente en niños o adultos jóvenes y se caracteriza por tumores colo-rectales, hematológicos (leucemia, linfoma), sistema nervioso central (glioma y meduloblastoma), poliposis colónica (sin APC), intestino delgado y endometrio.^{238, 239, 240.}

La “Vigilancia endoscópica en SL y su tratamiento quirúrgico del CCR”, se analiza en otro capítulo de este libro.

REFERENCIAS –

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394–424
- 2- Siegel RL. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) – NCI 2017.
- 3- Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR et al. Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: 2018 Guideline Update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;
- 4- de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:769–80.

- 5- Salovaara, R, Loukola A, Kristo P et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18, 2193–2200.
- 6- Olsson L. & Lindblom A. Family history of colorectal cancer in a Swedish country. *Familial Cancer* 2003; 2, 87–93.
- 7- Herzig DO, Buie WD, Weiser MR et al. Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Patients With Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2017 Feb; 60(2):137-143.
- 8- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:919–932
- 9- Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *New England Journal of Medicine* (2005)., 352(18), 1851–1860)
- 10- Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of al molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998; 338:1481–1487.
- 11- Samowitz WS, Curtin K, Lin HH et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology* 2001 Oct;121(4):830-8
- 12- Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044–2058.
- 13- Win AK, Jenkins MA, Dowty JG et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 404–412.
- 14- Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71:677-85
- 15- Umar A, Boland CR, Terdiman JP. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* (2004) 96: pp 261-268.
- 16- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) – Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2018.
- 17- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in oncology Guidelines) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, version 1.2020 – July, 2020. NCCN.org.
- 18- Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD et al. (1997) Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations *Hum. Mol. Genet.* 6, 105–110.
- 19- Mecklin J-P, Sipponen P, Jarvinen HJ. Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 849-53.
- 20- Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991; 34:424–5.
- 21- Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, et al. Current clinical selection strategies for identification of hereditary non-polyposis colorectal cancer families are inadequate: a meta-analysis. *Clin Genet.* 2004 Apr; 65 (4):308-16.
- 22- Vasen H F, Offerhaus G F, den Hartog Jager FC, et al. The Tumour Spectrum in Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer: A Study of 24 Kindreds in the Netherlands. *Int J Cancer.* 1990 Jul 15;46(1):31-4.
- 23- Vasen H F, Watson P, Mecklin J P, Lynch H T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116(6), 1453–1456.
- 24- Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014 Aug; 147(2):502-26 and *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1159-1179.
- 25- Rodrigues-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, 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.
- 26- van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019 Nov; 51(11):1082-1093.
- 27- Gupta S, Provenzale D, Llor X et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019 Featured Updates to the NCCN Guidelines
- 28- Jass JR. Role of the pathologist in the diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Markers.* 2004; 20 (4-5):215-24.
- 29- Samadder NJ, Smith KR, Wong J, et al. Cancer Risk in Families Fulfilling the Amsterdam Criteria for Lynch Syndrome. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1; 3(12):1697-1701.
- 30- Park JG, Vasen HF, Park KJ et al. Suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) criteria and results of genetic diagnosis. *Dis Colon Rectum.* 1999 Jun; 42(6):710-5.
- 31- Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A, Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2015 Sep;149(3):777-82;
- 32- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) - Gupta S, Provenzale D; Llor X et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019 Featured Updates to the NCCN Guidelines.
- 33- Kastanos F, Uno H, Ukaegbu C, Alvero C, McFarland A, Yurgelun MB, Kulke MH, Schrag D, Meyerhardt JA, Fuchs

- CS, Mayer RJ, Ng K, Steyerberg EW, Syngal S. Development and Validation of the PREMM₅ Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1; 35 (19):2165-2172.
- 34- Vasen H F A, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodges Y on S, Mecklin J-P, Møller P, Nagengast F, Parc, Renkonen-Sinisalo L, Sampson J R, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007 Jun; 44(6):353-62.
- 35- Excellence TNI for H and C. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer (National Institute for Health and Care Excellence – NICE diagnostics guidance DG27), 2017. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27>.
- 36- Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99.
- 37- Liu T, Wahlberg S, Burek E, et al. Microsatellite instability as a predictor of a mutation in a DNA mismatch repair gene in familial colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000 Jan; 27(1):17-25.
- 38- Iino H, Simms L, Young J, et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gut* (2000) 47: pp 37-42.
- 39- Ahlquist DA. Aggressive polyps in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: targets for screening. *Gastroenterology* 1995;May; 108 (5):1590-2.
- 40- Dabir PD, Bruggeling CE, van der Post RS, et al. Microsatellite instability screening in colorectal adenomas to detect Lynch syndrome patients? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Hum Genet* 2020 Mar; 28 (3):277-286.
- 41- Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer* 2015 Mar; 15 (3):181-94.
- 42- Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent Progress in Lynch Syndrome and Other Familial Colorectal Cancer Syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018 May; 68(3): 217–231.
- 43- Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer prevention research*. 2012; 5:574–82.
- 44- Samadder NJ, Jasperson K, Burt RW. Hereditary and common familial colorectal cancer: evidence for colorectal screening. *Dig Dis Sci* 2015 Mar;60(3):734-47.
- 45- Lynch HT, Lanspa S, Smyrk T, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I & II). Genetics, pathology, natural history, and cancer control, Part I. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 53:143-160.
- 46- Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med*. 1913; 12: 546-55.
- 47- Warthin AS. The further study of a cancer family. *Cancer Res* 1925; 9: 279-286.
- 48- Warthin AS. Hereditary of carcinoma in man. *Ann Int Med* 1931; 4: 681-696.
- 49- 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 May; 104 (5):1535-49.
- 50- Hauser IJ, Weller CV. A further report on the cancer family of Warthin. *Am J Cancer* 1936;2: 434-444.
- 51- Boland CR, Lynch HT. The History of Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 2013 June; 12(2): 145–157.
- 52- Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. Hereditary Factors in Cancer. Study of Two Large Midwestern Kindreds. *Arch Inter Med* – 1966. Feb;117(2):206-12.
- 53- Lynch H T and Krush A J. Cancer family “G” revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971. 27:1505-1511.
- 54- Lynch HT, Albano WA, Recabaren J, et al. Prolonged survival as a component of hereditary breast and nonpolyposis colon cancer. *Med Hypotheses* 1981;7:120-9.
- 55- Lynch HT, Schuelke GS, Kimberling WJ, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). II. Biomarker studies. *Cancer* 1985 Aug 15;56(4):939-51.
- 56- Boland CR, Troncale FJ. Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Intern Med* 1984; 100:700-1.
- 57- Lynch HT, Smirk T. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) An Updated Review. *Cancer* 1996 Sep 15;78(6):1149-67.
- 58- Lynch HT, Kimberling W, Albano WA, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). Clinical description of resource. *Cancer*. 1985; 56(4):934–938.
- 59- Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1987; 93:1021-5.
- 60- Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, et al. History and molecular genetics of Lynch syndrome in family G: a century later. *JAMA*. 2005 Nov 2;294(17):2195-202.
- 61- Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996 Oct 18;87(2):159-70.
- 62- Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet*.1997 Nov; 17(3):271.-2.
- 63- Thibodeau S, Bren G and Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260, 816–819.
- 64- Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nature Med* 1996;2:169-74.
- 65- Peinado MA, Malkhosyan S, Velazquez A, Perucho M. Isolation and characterization of allelic losses and gains in

- colorectal tumors by arbitrarily primed polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(21):10065–10069.
- 66- Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*. 1993; 363(6429):558–561.
- 67- Peltomaki P, Aaltonen LA, Sistonen P, et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science*. 1993;260 (5109):810–812.
- 68- Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*. 1993; 260(5109):812–816.
- 69- Radman M, Wagner RE, Glickman BW, et al. (1980) DNA methylation, mismatch correction and genetic stability. pp 121–130. In: *Progress in environmental mutagenesis*, M Alacevic (ed) Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam.
- 70- Fishel R. Mismatch Repair. *J Biol Chem*. 2015 Oct 30;290(44):26395-403.
- 71- Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):1027-38,
- 72- Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*. 1993;75(6):1215–25.
- 73- Nyström-Lahti M, Peltomäki P, Aaltonen LA, de la Chapelle A. Genetic and genealogic study of 33 Finnish HNPCC kindreds. *Am J Hum Genet* 1994; 55 (suppl): A356.
- 74- Lynch, de la Chapelle. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999;36:801–818.
- 75- Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*. 1994 Mar 17;368(6468):258-6.
- 76- Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al. *Science*. 1994 Mar 18;263(5153):1625-9.
- 77- Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al. *Nature*. 1994 Sep 1; 371(6492):75-80.
- 78- Alberti S, Nutini M, Herzenberg LA. DNA methylation prevents the amplification of TROP1, a tumor-associated cell surface antigen gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(13):5833–5837.
- 79- van der Gun BT, Melchers LJ, Ruiters MH, et al. EpCAM in carcinogenesis: the good, the bad or the ugly. *Carcinogenesis* 2010; 31(11): 1913-1921.
- 80- Kovacs M E, Papp J, Szentirmay Z, et al. Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2009, 30(2), 197-203.
- 81- Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nature genetics* 2009, 41(1),112.
- 82- Kuiper RP, Vissers LELM, Venkatchalam R, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Human Mutation*. 2011, 32(4), 407–414.
- 83- Moller P. The Prospective Lynch Syndrome Database Reports Enable Evidence-Based Personal Precision Health Care. *Hered Cancer Clin Pract*. 2020 Mar 14;18:6.
- 84- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015 Feb;110(2):223-62;
- 85- Moller P, Seppälä TT, Bernstein I et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years old: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67: 1306–1316.
- 86- Rossi BM, Palmero EI, López-Kostner F, et al. A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America. *BMC Cancer*. 2017 Sep 5;17(1):623.
- 87- Dominguez-Valentin M, Seppälä TT, Sampson JR, et al. Survival by colon cancer stage and screening interval in Lynch syndrome: a prospective Lynch Syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract* 2019; 17:28
- 88- Dominguez-Valentin MD, Sampson JR, Seppälä TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med* 2019 Jul 24
- 89- Seppälä TT, Ahadova A, Dominguez-Valentin M, et al. Lack of association between screening interval and cancer stage in Lynch syndrome may be accounted for by over-diagnosis; a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019 Feb 28;17:8.
- 90- Seppälä T, Pylvänäinen K, Evans DG, et al; Mallorca Group (2017). Colorectal cancer incidence in path_MLH1 carriers subjected to different follow-up protocols: a Prospective Lynch Syndrome Database report. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017 Oct 10;15
- 91- Moller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Mallorca Group (2017). Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017 Sep;66(9):1657-1664.
- 92- Moller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Mallorca Group (2017). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017 Mar;66(3):464-472.
- 93- Koornstra JJ, Mourits JM, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009 Apr;10(4):400-8.

- 94- Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):833-40.
- 95- Ryan NAJ, Morris J, Green K. Association of Mismatch Repair Mutation with Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1702-1706.
- 96- Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* 1999 Oct; 23(2):142-4.
- 97- Peltomäki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001 Apr;10(7):735-40.
- 98- Wagner A, Hendriks Y, Meijers-Heijboer EJ, et al. Atypical HNPCC owing to MSH6 germline mutations: analysis of a large Dutch pedigree. *J Med Genet* 2001 May;38(5):318-22.
- 99- Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004 Jul;127(1):17-25.
- 100- de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, et al. Shift in mortality due to surveillance in the Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130:665-71.
- 101- Plaschke J, Engel C, Krüger S, et al. Lower incidence of colorectal cancer and later age of disease onset in 27 families with pathogenic MSH6 germline mutations compared with families with MLH1 or MSH2 mutations: the German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2004 Nov 15; 22(22):4486-94.
- 102- 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 Nov 15; 58(22):5248-57.
- 103- Chao EC, Lipkin SM. Molecular models for the tissue specificity of DNA mismatch repair-deficient carcinogenesis. *Nucleic Acids Res*. 2006 Feb 6; 34(3):840-52.
- 104- Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, et al. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown. *Genet Med*. 2016 Jan; 18 (1):13-9.
- 105- Seppälä TT, Dominguez-Valentin M, Sampson R, Moller P. Prospective observational data informs understanding and future management of Lynch syndrome: insights from the Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD). *Fam Cancer*. 2020 Jun 8.
- 106- Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al: The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 135: 419-428, 2008.
- 107- Abdel-Rahman WM, Mecklin J-P, Peltomaki P. The genetics of HNPCC. *Critical Review in Oncology* 58 (2006) 208-220
- 108- Kang SY, Par CK, Chang DK et al. Lynch-like syndrome: characterization and comparison with EPCAM deletion carriers. *Intern. Journal of Cancer*-2015.136;7:1568.
- 109- Lynch HT, Riegert-Johnson DL, Snyder C, et al. Lynch syndrome-associated extracolonic tumors are rare in two extended families with the same EPCAM deletion. *The American journal of gastroenterology* 2011, 106(10).
- 110- Kempers MJ E, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: A cohort study. *The Lancet Oncology*, 2011. 12(1), 49-55.
- 111- Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Geurts van Kessel A, Hoogerbrugge N. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):169-74.
- 112- Lee MS, Menter DG, and Kopetz S. Right versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(3):411-419
- 113- Vogelstein B; Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med*. 1988, 319, 525-532.
- 114- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61:759-67
- 115- Jass JR. Serrated adenoma of the colorectum and the DNAmethylator phenotype. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2:398-405.
- 116- Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008, 135, 1079-1099.
- 117- de la Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3380-7.
- 118- Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: A review of mechanisms. *Cancer Biol. Med*. 2016,13, 120.
- 119- Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum. Pathol*. 2011, 42, 1-10.
- 120- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138:2088-2100.
- 121- Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460.
- 122- Young J, Simms LA, Biden KG, et al. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol* 2001; 159:2107-16.
- 123- O'Brien MJ, Yang S, Mack C, et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional

- adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1491-501.
- 124- Walsh MD, Buchanan DD, Pearson SA, et al. Immunohistochemical testing of conventional adenomas for loss of expression of mismatch repair proteins in Lynch syndrome mutation carriers: a case series from the Australasian site of the colon cancer family registry. *Mod Pathol* 2012; 25:722-30.
 - 125- East JE, et al. Atkin WS, Bateman AC et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* 2017;66:1181-1196.
 - 126- Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: A literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J. Med. Genet.* 2012, 49, 151-157.
 - 127- Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008; 32:21-9.
 - 128- Bettington M, Walker N, Clouston A, et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 2013; 62:367-86.
 - 129- Bae JM, Kim JH, Kang GH. Molecular subtypes of colorectal cancer and their clinicopathologic features, with an emphasis on the serrated neoplasia pathway. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 406-12.
 - 130- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal, Version; 2. 2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#genetics_colon.
 - 131- Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 780-90.
 - 132- Kuismanen SA, Holmberg MT, Salovaara R, et al. Genetic and epigenetic modification of MLH1 accounts for a major share of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Am J Pathol.* 2000; 156: 1773-9.
 - 133- Esteller M, Herman JG. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene.* 2004 Jan 8; 23(1):1-8.
 - 134- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer. Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141:625-657.
 - 135- Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113-130.
 - 136- Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315-1329.
 - 137- Tanaka Y, Yamano HO, Yamamoto E, et al. Endoscopic and Molecular Characterization of Colorectal Sessile Serrated Adenoma/Polyps with Cytologic Dysplasia. *Gastrointest Endosc.* 2017 Dec; 86(6):1131-1138.
 - 138- Fischer J, Walker LC, Robinson BA, et al. Clinical implications of the genetics of sporadic colorectal cancer. *ANZ J Surg.* 2019.
 - 139- Yurgelun M.G. and Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018 May 23; 38:101-109.
 - 140- Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, et al. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. *J Clin Oncol* 2016 Jan 10;34(2):179-85.
 - 141- Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer* 2016 Mar; 55:122-30.
 - 142- Kim K-M, Lee EJ, Kim Y-H, et al. KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *Am J Surg Pathol* 2010 May; 34(5):667-75.
 - 143- Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to Anti-Epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2091-6.
 - 144- Vaughn CP, Zobell SD, Furtado LV, et al. Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2011 May; 50(5):307-12.
 - 145- Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet. Med.* 2009; 11: 42-65.
 - 146- Weisenberger DJ, Levine AJ, Long TT et al. Association of the colorectal CpG island methylator phenotype with molecular features, risk factors, and family history. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2015; 24, 512- 519.
 - 147- Moosazadeh M, Sadough A, Afshari M, et al. Prevalence of BRAF Gene Mutation in Samples of Primary and Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Eur J Cancer Care.* 2019.
 - 148- Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011, 117, 4623-4632.

- 149- Roth A, Tejpar S, Delorenzi M et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):466-74.
- 150- Farina-Sarasqueta A, van Lijnschoten G, Moerland E, et al. The BRAFV600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. *Ann. Oncol.* 2010, 21, 2396–2402.
- 151- Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al American Society of Clinical Oncology; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 10; 33(2):209-17.
- 152- Cantwell-Dorris ER, O'Leary JJ, Sheils OM. BRAFV600E: Implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 385–394.
- 153- Wang J, Shen J, Huang C, et al. Clinicopathological significance of BRAFV600E mutation in colorectal cancer: An updated meta-analysis. *J. Cancer* 2019, 10, 2332–2341.
- 154- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011 May 20; 29(15):2011-9.
- 155- Parsons R, Li GM, Longley MJ, et al. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell* 1993; 75:1227–1236.
- 156- Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP, et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal patients. *Cancer Res* 1994; 54:1645–1648.
- 157- Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3664–72.
- 158- Xicola RM, Llor X, Pons E, et al. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Performance of different microsatellite marker panels for detection of mismatch repair-deficient colorectal tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Feb 7; 99(3):244-52.
- 159- Berg AO, Armstrong K, Botkin J, et al. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009; 11:35-41.
- 160- Hampel H, Pearlman R, Beightol M, et al. Assessment of tumor sequencing as a replacement for Lynch syndrome screening and current molecular tests for patients with colorectal cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4:806–13.
- 161- Coelho H, Jones-Hughes T, Snowsill T, et al. A systematic review of test accuracy studies evaluating molecular microsatellite instability testing for the detection of individuals with lynch syndrome. *BMC Cancer* (2017) 17:836.
- 162- Tachon G, Frouin E, Karayan-Tapon L, et al. Heterogeneity of mismatch repair defect in colorectal cancer and its implications in clinical practice. *Eur. J. Cancer* 2018, 95, 112–116.
- 163- Chapusot C, Martin L, Bouvier AM, et al. Microsatellite instability and intratumoural heterogeneity in 100 right-sided sporadic colon carcinomas. *Br. J. Cancer* 2002, 87, 400–404.
- 164- Lindor MN, Burgart IJ, Leontovich O et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 15; 20 (4):1043-8.
- 165- Vilkin A, Halpern M, Morgenstem S et al. How reliable is immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins performed after neoadjuvant chemoradiation? *Hum Pathol.* 2014 Oct; 45(10):2029-36.
- 166- Goldstein JB, Wu W, Borrás E et al. Can Microsatellite Status of Colorectal Cancer Be Reliably Assessed After Neoadjuvant Therapy? *Clin Cancer Res.* 2017 Sep 1; 23(17):5246-5254.
- 167- Kondo A, Safaei R, Mishima M, et al. Hypoxia-induced enrichment and mutagenesis of cells that have lost DNA mismatch repair. *Cancer Res.* 2001; 61:7603–7.
- 168- Bao F, Panarelli NC, Rennert H, et al. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34:1798–804.
- 169- Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC et al. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome. *Genet Med.* 2014 Sep; 16(9):711-6.
- 170- Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, et al: A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. *Health Technol Assess* 2014; 18:1-406.
- 171- Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al: Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155:69-79.
- 172- Gudgeon JM, Belnap TW, Williams JL, et al: Impact of age cutoffs on a lynch syndrome screening program. *J Oncol Pract* 2013; 9:175-179.
- 173- Vasen HF Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised Guidelines for the Clinical Management of Lynch Syndrome (HNPCC): Recommendations by a Group of European Experts. *Gut* 2013 Jun; 62(6):812-23.
- 174- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 2509–2520.
- 175- Tougeron D, Sueur B, Sefrioui D, et al. A large multicenter study evaluating prognosis and chemosensitivity of metastatic colorectal cancers with microsatellite instability. *J. Clin. Oncol.* 2017, 35, 3536.

- 176- van Lier MG, Leenen CH, Wagner A, et al. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients >70 years to detect underlying Lynch syndrome. *J Pathol* 2012; 226:764-74.
- 177- Pérez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut* 2012; 61:865-72.
- 178- Excellence TNI for H and C. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer (National Institute for Health and Care Excellence – NICE diagnostics guidance DG27), 2017. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27>.
- 179- Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular Pathways: Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Prognostic, Predictive, and Therapeutic Implications. *Clin. Cancer Res.* 2012, 18, 1506–1512.
- 180- Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi73-80.
- 181- Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, et al. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010; 12:93–104.
- 182- Gudgeon JM, Williams JL, Burt RW, et al. Lynch syndrome screening implementation: business analysis by a healthcare system. *Am J Manag Care.* 2011;17(8):e288-300.
- 183- Kang YJ, Killen J, Caruana M, et al. The Predicted Impact and Cost-Effectiveness of Systematic Testing of People with Incident Colorectal Cancer for Lynch Syndrome. *Med J Aust.* 2020 Feb; 212(2):72-81.
- 184- Cenin RD, Naber SK, Lansdorp-Vogelaar I et al. Costs and Outcomes of Lynch Syndrome Screening in the Australian Colorectal Cancer Population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Oct 33 (10), 1737-1744.
- 185- Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Tumor testing to identify lynch syndrome in two Australian colorectal cancer cohorts. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32(2):427-38.
- 186- Di Marco M, DAndrea E, Panic N et al. Which Lynch syndrome screening programs could be implemented in the “real world”? A systematic review of economic evaluations. *Genet Med.* 2018 Oct;20(10):1131-1144.
- 187- Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA.* 2012;308:1555–1565.
- 188- Schon k, Rytina E, Drummond J, Simmonds J et al. Evaluation of universal immunohistochemical screening of sebaceous neoplasms in a service setting. *Clin Exp Dermatol.* 2018 Jun; 43(4):410.
- 189- Vindigni SM, Kaz AM. Universal screening of colorectal cancers for Lynch syndrome: challenges and opportunities. *Dig Dis Sci.* 2016; 61:969–76.
- 190- Jahn S, Minai-Pour MB, Speicher MR, et al. Comprehensive screening for Lynch syndrome: Who can be the driving force in daily clinical practice? *J Clin Oncol.* 2009; 27:2292
- 191- Chubak B, Heald B, Sharp RR. Informed consent to microsatellite instability and immunohistochemistry screening for Lynch syndrome. *Genet Med.* 2011; 13:356–360.
- 192- Kim JY and Byeon J-S. Genetic Counseling and Surveillance Focused on Lynch Syndrome. *J Anus Rectum Colon* 2019; 3(2): 60-68.
- 193- Schneider JL, Davis J, Kauffman TL, et al. Stakeholder perspectives on implementing a universal Lynch syndrome screening program: a qualitative study of early barriers and facilitators. *Genet Med.* 2016; 18:152–161.
- 194- Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:544–560.
- 195- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance after Polypectomy: A Consensus Update by the US MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; 130:1872-1885.
- 196- Davila RE, Rajan E, Baron TH, et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:546–557.
- 197- Griffith GL, Edwards RT, Gray J. Cancer genetics services: a systematic review of the economic evidence and issues. *Br J Cancer.* 2004 May 4; 90(9):1697-703.
- 198- Gallego CJ, Shirts BH, Bennette CS, et al. Next-generation sequencing panels for the diagnosis of colorectal cancer and polyposis syndromes: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18):2084–2091.
- 199- Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):464-471.
- 200- Lee HS, Kim WH, Kwak Y, et al. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists; Molecular Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists. Molecular Testing for Gastrointestinal Cancer. *J Pathol Transl Med* 2017 Mar;51(2):103-121.
- 201- Snowsill TM, Ryan NAJ, Crosbie EJ, et al. Cost-effectiveness analysis of reflex testing for Lynch syndrome in women with endometrial cancer in the UK setting. *PLoS One.* 2019 Aug 30; 14(8):e0221419.
- 202- Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378:2081–7.

- 203- Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, et al. Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33:3591–7.
- 204- Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, et al. Female Hormonal factors and the risk of endometrial cancer in Lynch syndrome. *JAMA*. 2015;314:61-71.
- 205- Barrow E, Hill J, Gareth Evans D. Cancer risk in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013 Jun; 12: 229–240.
- 206- Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:574-7.
- 207- Kim J, Braun D, Ukaegbu C et al. Clinical Factors Associated With Gastric Cancer in Individuals with Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Apr;18(4):830-837.
- 208- Soer EC, Leicher LW, Langers AM et al. Equivalent Helicobacter pylori infection rates in Lynch syndrome mutation carriers with and without a first-degree relative with gastric cancer. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 693–697.
- 209- Lepage C, Bouvier A-M, Manfredi S, et al. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined frenchpopulation study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (12):2826–32.
- 210- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Smallbowel cancer in the United States. *Ann Surg* 2009; 249 (1):63–71.
- 211- Hammoudi N, Dhooge M, Coriat R et al. Duodenal tumor risk in Lynch syndrome. *Dig Liver Dis*. 2019 Feb;51(2):299-303.
- 212- Saurin JC, Pilleul F, Soussan EB et al. Small-bowel capsule endoscopy diagnoses early and advanced neoplasms in asymptomatic patients with Lynch syndrome. *Endoscopy* 2010; 42: 1057–1062.
- 213- Haanstra JF, Al-Toma A, Dekker E et al. Prevalence of small-bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. *Gut* 2015; 64: 1578–1583.
- 214- Haanstra JF, Al-Toma A, Dekker E et al. Incidence of small bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. *Endosc Int Open* 2017; 5: E622–E626.
- 215- Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2008; 123:444–9.
- 216- Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M, Jönsson M, Nilbert M. Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations. *Urology*. 2015 Dec; 86 (6):1212-7.
- 217- Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*. 2009 Oct 28;302(16):1790-5.
- 218- Geary J, Sasieni P, Houlston R, et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Familial Cancer*. 2008; 7:163–72.
- 219- Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Mar; 23(3):437-49.
- 220- Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014; 146: 643-6.
- 221- Jansen AM, van Wezel T, van den Akker BE et al. Combined mismatch repair and POLE/POLD1 defects explain unresolved suspected Lynch syndrome cancers. *Eur J Hum Genet* 2016. 24(7):1089–1092.
- 222- Elsayed FA, Kets CM, Ruano D et al. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(8):1080–1084.
- 223- Morak M, Heidenreich B, Keller G et al. Biallelic MUTYH mutations can mimic Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(11):1334–1337.
- 224- Pai RK, Pai RK. A practical approach to the evaluation of gastrointestinal tract carcinomas for Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2016;40: e17–34.
- 225- Win AK, Buchanan DD, Rosty C, et al. Role of tumour molecular and pathology features to estimate colorectal cancer risk for first-degree relatives. *Gut* 2015; 64:101–10.
- 226- Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014; 146:643–646.e8.
- 227- Picó MD, Castillejo A, Murcia O et al. Clinical and Pathological Characterization of Lynch-Like Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020 Feb;18(2):368-374
- 228- Buchanan DD, Rosty C, Clendenning M, et al. Clinical problems of colorectal cancer and endometrial cancer cases with unknown cause of tumor mismatch repair deficiency (suspected Lynch syndrome). *Appl Clin Genet* 2014; 7:183-93.
- 229- Sourrouille I, Coulet F, Lefevre JH, et al. Somatic mosaicism and double somatic hits can lead to MSI colorectal tumors. *Familial Cancer* 2013;12:27–33.
- 230- Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology* 2014; 147:1308–16.
- 231- Moya J, Dudley B, Brand RE, et al. Clinicopathological comparison of colorectal and endometrial carcinomas in patients with Lynch-like syndrome versus patients with Lynch syndrome. *Hum Pathol* 2015; 46:1616–1625.
- 232- Rodríguez-Soler M, Perez-Carbonell L, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology* 2013; 144:926-32.
- 233- Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA*. 2005; 293(16):1979–1985.

- 234- Jass JR, Cottier DS, Jeevaratnam P et al. Diagnostic use of microsatellite instability in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Lancet* 1995 Nov 4; 346(8984):1200-1.
- 235- Jass JR, Pokos V, Arnold JL et al. Colorectal neoplasms detected colonoscopically in at-risk members of colorectal cancer families stratified by the demonstration of DNA microsatellite instability. *J Mol Med (Berl)* 1996 Sep;74(9):547-51.
- 236- Aaltonen A, Johns L, Jarvinen H, et al. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clinical Cancer Research*, 2007; 13, 356–361.
- 237- Rex D, Boland R, Dominitz J, et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *American Journal of Gastroenterology*, 2017; 112, 1016–1030.
- 238- Durmo CA, Sherman PM, Aronson M et al. Phenotypic and genotypic characterisation of biallelic mismatch repair deficiency (BMMR-D) syndrome. *Eur J Cancer* 2015; 51:977–983.
- 239- Durmo CA, Aronson M, Tabori U et al. Oncologic surveillance for subjects with biallelic mismatch repair gene mutations: 10 year follow-up of a kindred. *Pediatr Blood Cancer* 2012 Oct; 59(4):652-6.
- 240- Durmo C, Boland CR, Cohen S, et al. Recommendations on Surveillance and Management of Biallelic Mismatch Repair Deficiency (BMMRD) Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1605-1614.
- 241- Alves PRA, Habr-Gama A, Assis RVBFA (2015). Rastreamento e vigilância do câncer colorretal. Grupos de risco. Cap 13: 155-196. In *Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica – intestino delgado, Cólon e Reto*. Paulo Sakai et al. Volume 4; 2ª edição. Editora Atheneu. São Paulo – SP – Brasil.

Roseane V Bicalho F Assis

Roque Sáenz

Robin Mendelsohn

Luciano Andrey Ferreira Bicalho

Bruno de Souza Ribeiro

Traducción español: Roque Sáenz

Introducción

El síndrome de Lynch es la causa más frecuente de cáncer colorectal (CCR) hereditario. Es un desorden autosómico dominante causado por mutaciones de la línea germinal de los genes DNA de “Mismatch repair” (MMR), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EpCAM.

Los pacientes con síndrome de Lynch se clasifican como de alto riesgo de desarrollar CCR, con un riesgo acumulado que varía según las mutaciones de genes de MMR o deleciones de EpCAM.

En este síndrome, las lesiones precursoras (adenomas) se presentan como formas planas, pequeñas, predominantemente en colon derecho, lo que hace difícil su detección endoscópica. Generalmente con histología avanzada. Por lo tanto es obligatorio seguir a estos pacientes con colonoscopia.

En este capítulo, abordaremos los aspectos endoscópicos del seguimiento preventivo del CCR, y además el tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer o lesiones neoplásicas, sin potencial de resolución mediante resección endoscópica.

Seguimiento con Colonoscopia

La colonoscopia es el único protocolo de seguimiento en el Síndrome de Lynch (SL), que ha demostrado ser efectivo, como demostró Jarvinen et al en 1995, en un estudio de pesquisa a largo plazo, durante un período de 10 años.¹ Se considera seguro y desde los 80's se ha recomendado con fuerza para:

- 1.- Pacientes conocidos de SL, que tienen estudios previos de la línea germinal o test tumorales.
- 2.- Individuos en riesgo de SL, que cumplen criterios de Amsterdam I y II, pero que no se han sometidos a evaluación genética o tienen resultados de test genéticos indeterminados. (Lynch-like Syndrome).²

El tamizaje de CCR con colonoscopia se recomienda además a familiares de primer grado de portadores conocidos de mutación genética de MMR, que aún no han sido estudiados con test genético.² Las guías ESGE - *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* - 2019³ (*Endoscopic management of Lynch syndrome and familial risk of colorectal cancer*) recomiendan seguimiento colonoscópico en familiares de primer grado de pacientes con CCR en familias que cumplen la definición de riesgo familiar de CCR.³

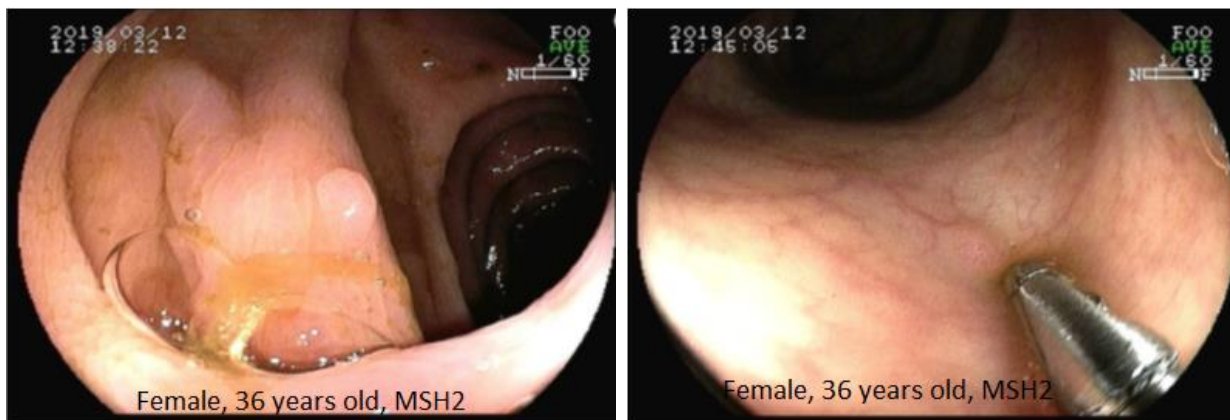


Figura 1 - Paciente mujer de 36 años con mutación patogénica del gen MSH2. Dos adenomas tubulares con displasia de bajo grado en colon derecho <10mm. Miembro de la familia con criterios Amsterdam II, con alta penetración de CCR. CORTESIA – IAGE - Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia. Vitória, ES. Brasil.

Una vez que se ha comenzado con el seguimiento colonoscópico, este debe repetirse regularmente tanto para detectar como para tratar lesiones nuevas. Tradicionalmente, la mayoría de las guías recomiendan colonoscopia cada 1-2 años desde los 20-25 años de edad o bien 2 a 5 años antes del más joven con CCR en la familia, si este fue diagnosticado antes de los 25 años. Guías recientes, recomiendan colonoscopia basados en la mutación de genes de MMR, cada 1-2 años, de 20 a 25 años en portadores de mutación MLH1 y MSH2 o desde los 35 años en portadores de mutaciones de MSH6 y PMS2.^{2,3,4,5,6}

El seguimiento regular con colonoscopia de individuos con SL redujo la incidencia de CCR y su mortalidad asociada en más del 50%.³ Algunos estudios previos, han mostrado reducción de mortalidad entre 65%⁷ a 70%.⁸ En el 2019 un estudio observacional multi-céntrico internacional prospectivo, en una cohorte PLSD (*Prospective Lynch Syndrome Database*), con una serie de 6350 casos genéticamente confirmados, el riesgo de CCR en la vida de pacientes MLH1 y MSH2 es aproximadamente del 50% a pesar del intento de seguimiento preventivo con colonoscopia y polipectomía.⁹

En el SL, la mayoría de las lesiones colorectales son planas, habitualmente de menos de 1 cm, en colon derecho, lo que dificulta su diagnóstico endoscópico, aumentando el riesgo de error diagnóstico (Figura 1). El rol de la colonoscopia, es detectar y remover adenomas, lesiones precursoras de cáncer. Debemos considerar también la rápida progresión del adenoma a maligno, debido al fenotipo de alta inestabilidad micro satélite. (MSI).^{2,3,4,5,6,10}

El concepto de *adenoma acelerado*, se atribuye a este síndrome.^{11,12} Los adenomas colónicos tradicionales, no relacionados con SL, se tardan 10 a 15 años para progresar a CCR. Los adenomas en el SL, tardan generalmente 1-3 años en avanzar a Displasia de Alto Grado (DAG) y cáncer. Como resultado de lo anterior la edad de presentación del CCR es habitualmente antes de los 50 años, frecuentemente en la cuarta década, pero a veces aún en la tercera década y con menos frecuencia, entre los 25 y 30 años.¹³

Estudios descriptivos retrospectivos evaluando CCR post colonoscopia, se relacionaron con examen incompleto, preparación intestinal inadecuada y la posibilidad de resección incompleta de lesiones. Por otro lado se ha reportado en varios estudios con colonoscopia “*back to back*” altas cifras

de no diagnóstico de CCR. (12-74%). El identificar la mutación genética y realizar un protocolo de seguimiento, aumenta la adherencia al programa colonoscópico. Se recomienda referir a estos pacientes a centros de consejo genético para el seguimiento.³

Aunque se ha demostrado que la colonoscopia es efectiva en reducir la mortalidad relacionada con CCR en familias con SL, no son infrecuentes presencia de tumores que se desarrollan en el intervalo entre exámenes colonoscópicos. (Cáncer de intervalo). A pesar del seguimiento, el riesgo acumulado de CCR permanece en el 6% a los 10 años de seguimiento.¹⁴

Datos recientes de Europa, demuestran incidencia acumulada de CCR entre 4.1 y 18.4%, en pacientes sometidos a seguimiento colonoscópico frecuente con perfiles de bajo y alto riesgo, respectivamente y que varía con la edad, sexo, mutación y detección previa de CCR o adenoma.¹⁵ La tasa de error para pesquisa de CCR en pacientes con SL es de 55%,^{14,16} comparado con el 20 % de la población general en estudios de colonoscopia “*back to back*”.¹⁸ Es necesario mejorar la tasa de detección de adenomas (TDA) para el tamizaje de CCR en SL, con énfasis en colonoscopías de alta calidad, para reducir la tasa de cáncer de intervalo.

Intervalo de colonoscopia de seguimiento.

Hay varias guías publicadas recomendando que los pacientes de SL, debieran realizarse un colonoscopia de seguimiento cada 1-2 años para prevenir el cáncer de intervalo.^{2,84}

Desde 1995, algunos estudios han mostrado que realizar colonoscopia cada 3 años reduce significativamente tanto la incidencia como la mortalidad relacionada con CCR. En 1995, Jarvinen HJ et al¹ reportaron reducción de CCR en familias con HNPCC con colonoscopías de

tamizaje cada 3 años en asintomáticos, comparados con aquellos sin tamizaje. (1) En el 2000, Jarvinen HJ et al,⁴ en estudio observacional de 15 años de seguimiento de asintomáticos de 22 familias con SL con colonoscopias cada 3 años, demostraron una reducción de incidencia de CCR de 62% y de mortalidad de un 65% con un diagnóstico más favorable.⁴

Sin embargo varios estudios observacionales demuestran que se puede identificar en un estadio más precoz del CCR, con intervalos de 1-2 años después de la colonoscopia.¹⁹⁻²¹ como se recomendaba en los estudios iniciales de Lynch y de La Chapelle¹² y por la mayoría de las guías.^{4,22}

En el 2006, un estudio de Jong et al⁸, demostró un 70% de reducción de mortalidad por CCR ($P < 0.001$), en individuos sometidos a colonoscopia cada 1-2 años desde los 20-25 años. El uso solo de marcador tumoral CA 125, anual, desde los 30-35 años no redujo la mortalidad por cáncer endometrial.⁸

Un estudio de 150 casos de CCR en 57 familias bajo seguimiento con colonoscopia cada 1-2 años mostró un diagnóstico de CCR más favorable en asintomáticos. (N=35) comparado con individuos que se sometieron a colonoscopia por síntomas. (N=115). La supervivencia a 10 años fue 93% en el grupo de seguimiento, significativamente mejor que el 68% en el grupo sin seguimiento ($P < 0.2$).²³

En un estudio finlandés, por Mecklin et al,²¹ se evaluaron 420 pacientes con mutación genética de SL, entre 1982 y 2005 y se sometieron a 1252 colonoscopias cada 2-3 años, con un promedio de 6.7 años por paciente. El riesgo acumulado de adenomas a los 60 años fue de 68% para hombres y 48% para mujeres. Con seguimiento, el riesgo disminuyó a 35% en hombres y 22% en mujeres. El protocolo a 2-3 años, aunque se acertó, aún muestra riesgo aumentado de CCR. (21), por lo que se ha recomendado un intervalo más corto de 1-2

años, para el seguimiento preventivo en este síndrome.²¹

Engel C et al en 2018 (15), no mostraron reducción significativa en la incidencia de CCR o en el estadio de detección en Alemania, con seguimiento colonoscópico anual, comparado con intervalos en Holanda de 1-2 años y en Finlandia de 2-3 años en 16.327 exámenes colonoscópicos (1984-2015), en 2747 pacientes con SL (23.309 personas/año).¹⁵

En base a estos datos, la mayoría de los centros recomiendan actualmente intervalos de seguimiento de 1-2 años. Por lo tanto, la edad de comienzo del seguimiento y la frecuencia de colonoscopia en la Guía de ASGE 2014, es concordante con la mayoría de organizaciones y autoridades. Esta Guía es una recomendación fuerte, con nivel de evidencia III, y grado de calidad de evidencia moderada.^{2,14} Las guías para el manejo de CCR Hereditario de la British Society of Gastroenterology (BSG)/ Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG), en 2020, recomiendan colonoscopia cada 2 años, incluyendo Lynch-like síndrome.²⁴

Hay estudios que recomiendan el incluir a familiares de primer grado, de pacientes con CCR, en familias que cumplen la definición de riesgo familiar de CCR.^{3,6,10}

Edad de comienzo del seguimiento de portadores de SL

El riesgo de CCR antes de los 20 años es bajo. (0.8%) (2/246). El 83% de los casos (34 CCR), fueron diagnosticados en pacientes entre 40-60 años. La edad media al diagnóstico fue 49.3 años (26,1 a 66,2). Un estudio sugiere colonoscopia bienal desde los 20-25 años y luego anual desde los 40 años, con resultados que indican que re-

examinar al año en pacientes después de resección de un adenoma, no era más efectiva.²⁵

El tamizaje de CCR, recomendado para individuos en riesgo de SL, incluye colonoscopia cada 1-2 años, comenzando a los 20-25 años.²⁶ El panel NCCN 2018¹⁰, recomienda comenzar con colonoscopia 2 a 5 años antes que el familiar más joven si es antes de los 25 años.¹⁰

Algunos estudios han evaluado la influencia del tipo de defecto de genes de MMR, en el riesgo de desarrollar cánceres de intervalo.²⁷ Estudios epidemiológicos reportan que la tasa acumulada de CCR a los 70 años, entre individuos con SL sometidos a seguimiento colonoscópico puede ser tan alta como 46% entre los portadores de mutaciones patogénicas MLH1, y de 35% entre los MSH2, 20% entre MSH6 y 10% entre los PMS2.^{3,24,28} También mostraron que pacientes jóvenes diagnosticados de CCR (entre 25 y 35 años), frecuentemente portaban mutaciones MLH1 y MSH2, mientras en portadores de mutaciones MSH6 y PMS2 se comenzaría la colonoscopia de seguimiento unos 10 años más tarde, de 30 a 35 años o 10 años antes de la edad del afectado más joven en la familia y repetir cada 1-2 años.^{3,6,10,13,29,30}

El panel 2020 de NCCN,⁵ recomienda colonoscopia en variantes patogénicas MSH6 y PMS2, a los 30-35 años o 2-5 años antes del caso más joven de CCR, si este se diagnostica antes de los 30 años y repetir cada 1-2 años.⁵ Por esta razón, algunos estudios sugieren un intervalo más largo (3 años en vez de 2) entre las colonoscopias para portadores de mutación MSH6. Se necesitan sin embargo más estudios para sostener esta posición.³¹

Falla diagnóstica después de colonoscopia en SL

La morfología de los adenomas que se encuentra en pacientes con SL, es diferente a la población general. El fenotipo de lesiones no polipoideas,

habitualmente de menos de 1 cm, localizadas en colon derecho, aumenta el riesgo de errores de diagnóstico por no visualización.³² La mayoría corresponden al tipo IIa de la clasificación e Paris, y por lo tanto fácilmente desapercibidas. Hasta en la mitad de los casos de adenomas pequeños se pierden en colonoscopías de seguimiento y muchos de estos adenomas ya muestran displasia de alto grado.^{16, 33}

Debido a que estas lesiones adenomatosas planas pequeñas con frecuencia no se diagnostican, es necesario optimizar la detección de adenomas. La calidad de la preparación, la experiencia del endoscopista y el tiempo de retirada, son factores reconocidos, que cambian la tasa de detección de adenomas (TDA), tanto en la población general, como en pacientes SL. La mayor proporción de lesiones no polipoideas en pacientes SL, comparados con pacientes riesgo promedio, puede significar el uso de un enfoque y técnica adicional en el reconocimiento y resección endoscópica adecuada de estas lesiones.³² También se ha demostrado que tanto la detección como la resección de lesiones no polipoideas, puede mejorar mediante el entrenamiento sistemático de los endoscopistas.³⁵

Otro factor que mejora la tasa de detección de adenomas pequeños planos en el colon de SL, es la calidad de la imagen de la colonoscopia. La endoscopia nueva que utiliza endoscopios de *Luz Blanca de Alta Definición*, (HD-WLE - *High Definition White Light Endoscopy scopes*), disponibles desde hace una década son claramente mejores comparado con los antiguos *Endoscopios de Luz Blanca de Definición Estándar*. (SD-WLE - *Standard Definition scopes*).³⁶

La colonoscopia con luz blanca de alta definición (HD-WLE), mejora la detección de estas lesiones neoplásicas y se recomienda en la mayoría de las guías como el “*gold standard*”, para seguimiento en SL. (Recomendación fuerte, con evidencia de alta calidad).^{3,37}

En los últimos años, se han investigado varias técnicas endoscópicas, para optimizar la detección de adenomas planos de colon derecho:

1.- **Cromoendoscopia**, usando tinción en spray, generalmente índigo carmín. *Dye-spray Chromoendoscopy* (DS-CE), se aplica en la superficie de la mucosa colorectal, durante la colonoscopia y se usa para facilitar la evaluación más cercana de los detalles de la superficie mucosa y mejorar la detección de neoplasias, comparado con la endoscopia convencional de luz blanca. (WLE).

2.- **Cromoendoscopia electrónica**. (E-CE), conocida también como Cromoendoscopia virtual (Virtual-ChE), tales como *Narrow Band Image* (NBI) ®, de Olympus, *Intelligent Chromoendoscopy* (FICE) ® de Fuji e *I-scan* ® de Pentax, la que se utilizan como tecnología endoscópica de imagen resaltada, recientemente desarrolladas, la que a sido diseñada para mejorar la visualización de las estructuras de la superficie y patrones vasculares de la capa mucosa.^{17,38}

3.- **Dispositivos distales** (DA), tales como “endocap”, “endocuff” y “endo-ring”, que se utilizan para facilitar la exposición de la mucosa aplanando los pliegues durante la retirada del endoscopio.

4.- **Endoscopios de ultra-gran ángulo**, tales como “Full Spectrum Endoscopy” (FUSE), que permite un campo de alta resolución de 330 grados, manteniendo las características de flexibilidad y maniobrabilidad del endoscopio. La endoscopia de tal espectro, se consigue usando tres imágenes y grupos LED, posicionados al frente y a los costados del extremo del endoscopio. Las imágenes endoscópicas, se despliegan en tres monitores de video contiguos y permiten observar el sitio completo, con la observación frontal convencional.

Dye Spray-CE, es una técnica conocida, que se usa desde los 90s, para resaltar los detalles de la

superficie mucosa, en el tracto gastrointestinal. Después de la intubación cecal, se utiliza un catéter de spray de tinción, para nebulizar una solución de índigo-carmín al 0.3 - 0.5% sobre la superficie de la mucosa del colon. El *Dye Spray-CE* ha demostrado mejorar la TDA en la población general, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y en pacientes con SL.¹⁶

Sin embargo, a pesar de estudios bien diseñados en esta área, la evidencia del uso de la Cromoendoscopia (CE) (virtual o basada en tinción) es limitada en SL. Se requieren más estudios prospectivos. Hasta ahora ninguna de las nuevas técnicas de endoscopia ha demostrado superioridad clara sobre la endoscopia con luz blanca (WLE) en sujetos con SL. La cromoendoscopia electrónica (EC) consiste en tecnologías de imagen endoscópica que proporcionan contraste detallado y reforzado de la superficie mucosa y de los vasos sanguíneos, ofreciendo una alternativa a DSC. NBI, FICE e I-scan, están disponibles desde la década pasada y acompañan a los endoscopios de alta definición. En los últimos años, han evolucionado, incorporando muchas mejoras en la definición y en el contraste y en este contexto, tenemos el potencial de que los colonoscopios “nuevos”, puedan mostrar mejoría en la detección de adenomas, comparados con los colonoscopios “antiguos”. Algunos autores ya han enfatizado sobre esto y han publicado resultados positivos, pero aun faltan datos robustos.

Bisschops et al, en 2017³⁹ en un estudio aleatorizado “Cruzado” (*Crossover*) (*Back to Back*) en 61 pacientes de SL mostraron que la cifra de pérdida de adenoma era significativamente menor, usando I-Scan (12%) versus HD-WLE (62%).³⁹

Para el seguimiento de pacientes con sospecha o confirmación de SL y poliposis serrada, se debe realizar la colonoscopia con aparatos de alta definición con cromoscopia pancolónica convencional o virtual (NBI, i-Scan), de acuerdo a

cuatro estudios realizados citados na Diretriz da ESGE em 2014¹⁷: de Hurlstone DP e cols -Am J Gastroenterol 2005,⁴⁰ Lecomte T e cols - Clin Gastroenterol Hepatol 2005,⁴¹ Huneburg R e cols - Endoscopy 2009⁴³ e Stoffel EM e cols - Cancer Prev Res (Phila) 2008.¹⁶, com um tempo adicional de 1.8 - 17 minutos por exame ¹⁷.

Estudios comparativos “back to Back” en los cuales una colonoscopia estándar, se comparó con un segundo examen con cromo endoscopia (CE), en 2005, Hurlstone et al (40) y Lecomte et al (41), mostraron que el número de adenomas detectados en individuos con SL se más que duplicó con el segundo examen, al examinar la certeza de la segunda colonoscopia usando tecnología NBI. (La cual usa filtros ópticos para proporcionar Cromoendoscopia Electrónica).

En 2008, East et al,⁴² también demostraron en un estudio “back to Back” no aleatorizado, que el segundo examen casi duplicó el número de adenomas detectados en pacientes con SL: Adenomas detectados en colon proximal con WLE 17/62 (27%) vs NBI 26/62 (42%) con una diferencia de 15%. P=0.004; el número total de adenomas aumento de 25 vs 46 con NBI p<0.001; y de adenomas planos: NBI 9/21 (45%) vs 3/25 (12% con WLE p=0.03.⁴²

También en 2008, Stoffel et al,¹⁶ en un estudio aleatorizado multicéntrico de colonoscopias back to back, determinaron que la prevalencia de lesiones no diagnosticadas después de colonoscopia estándar, en pacientes con SL y comparados con cromo-endoscopia vs endoscopia con luz blanca con inspección intensiva, para detección de lesiones no diagnosticadas, demostraron que los exámenes realizados con cromo-endoscopia más que duplicaron el rendimiento, en diagnostico de adenomas (p=0.04) comparado con colonoscopia estándar. Sin embargo no había diferencia significativa entre el uso de cromo-endoscopia y la inspección intensiva

en la detección de adenomas adicionales. ($p=0.27$).¹⁶

Hüneburg R et al en 2009⁴³ compararon colonoscopia estándar con luz blanca con NBI y demostraron al menos un adenoma en el 15% de pacientes con ambas técnicas colonoscópicas, estándar y NBI, comparados con 28% de pacientes con cromo-colonoscopia.⁴³ Rahmi et al, en 2015 ⁴⁴, en un estudio prospectivo multi-céntrico, ciego, usando estudios colonoscópicos en tándem, back to back, demostraron mejoría significativa en la tasa de detección de adenomas colorectales en pacientes sometidos a colonoscopías de tamizaje o seguimiento por SL. El porcentaje de pacientes en los cuales se demostró al menos un adenoma adicional durante la cromo-endoscopia en 31% (24/78) vs colonoscopia estándar (TDA de 41% y 23% respectivamente con una tasa de pérdida de lesiones del 52%).⁴⁴

Este y otros estudios concluyen que la cromo-endoscopia de alta definición con índigo carmín en pacientes con SL mejora la tasa de detección de adenomas, detecta más adenomas que la colonoscopia de luz blanca, o colonoscopia con NBI.^{3,16,41,43}

A *ESGE* 2014, sugiere el uso rutinario de CE virtual o basada en spray en SL, pero reconoce que la recomendación se basa en evidencia de baja calidad, al mejorar la detección de pólipos colorectales pequeños planos.¹⁷ En el año 2019 la Guía *ESGE*, recomienda el uso rutinario de sistemas de alta definición en individuos con SL (*Recomendación fuerte, con evidencia de alta calidad*), y sugiere que el uso de cromo endoscopia virtual puede ser de beneficio en individuos con SL sometidos a colonoscopia; sin embargo este uso rutinario debe balancearse con los costos, entrenamiento, y otras consideraciones prácticas. (*Recomendación débil con moderada calidad de evidencia*).³⁷

Aunque la CE virtual consume menos tiempo, dos estudios recientes citados en la Guía *ESGE* 2019, muestran que es inferior a la CE basada en tinción en spray.^{37,43,45}

Sin embargo la mayoría de las Guías no recomiendan la CE virtual en pacientes con SL, debido a la baja evidencia en mejoría de detección de pólipos colo-rectales pequeños y planos.

En un ensayo prospectivo multi-céntrico de no-inferioridad, se sometieron a tamizaje con doble colonoscopia, primero con NBI, seguido por cromo-endoscopia con índigo-carmín, (IC-C) en diseño “back to back”. La colonoscopia combinando NBI y IC-C en pacientes con SL detectaron más adenomas que NBI de tercera generación solo. Respectivamente 30,4% vs 20.3%, concluyendo que la colonoscopia usando NBI de tercera generación no se puede recomendar para reemplazar la IC-C en pacientes con SL.⁴⁵ Sin embargo, un estudio español reciente aleatorizado en paralelo, en seguimiento de SL, demuestra que la endoscopia con luz blanca de alta definición, no es inferior a cromo-endoscopia pan-colonica. (28% vs 34% respectivamente), si se realizaba por un endoscopista experimentado y cuidadoso.⁴⁶ Confirmando la importancia de la inspección intensiva, demostrado en estudio de Stoffel et al, en 2008.¹⁶

Algunos estudios han resaltado además, la ventaja de DS-C y CE sobre WLE que podría ser un modo de resaltar la habilidad de la colonoscopia de detectar pólipos, especialmente en lesiones pequeñas planas. Una revisión Cochrane en 2016⁴⁷ con 7 ensayos (2727 participantes), con Dye Spray CE vs examen endoscópico tradicional, la CE mostró certeza significativa de un mayor número de individuos con al menos un pólipo. OR 1.53, con 95% de intervalo de confianza (IC), 1.31-1.79 en los 7 ensayos, y al menos una lesión neoplásica diminuta. OR 1.51, 95% IC 1.19 a 1.92 en 4 ensayos con 1757 participantes.⁴⁷ Hay evidencia fuerte que

la cromos- endoscopia resalta la detección de neoplasias de colon y recto.⁴⁷ Sin embargo esta revisión no era específica para SL.

Un meta-análisis reciente⁴⁸, comparando endoscopia con luz blanca y cromos- endoscopia en la detección global de lesiones (RR 1.97) y en detección de adenomas (RR 1,53) lesiones planas (RR 3.4) y lesiones ubicadas proximales (RR 2.93), mostraron que la CE permite la detección de más lesiones, especialmente adenomas, lesiones planas y proximales en pacientes con SL, comparados a endoscopia de luz blanca. También llama la atención el hecho que la gran mayoría de los estudios incluidos usaron SD-WLE en vez de endoscopios de alta definición.⁴⁸

Haanstra JF e cols, en 2019,⁴⁹ se trató de un estudio aleatorizado controlado (RCT), prospectivo multi- céntrico, en 6 centros en Holanda de 246 pacientes con SL que fueron asignados al azar (1:1) a endoscopia con WL convencional (n=123) o Colonoscopia con Cromo- endoscopia (CE) en el colon proximal (n= 123) estratificados según adenomas colorectales previos y el centro de enrolamiento. Aunque el grupo que usó la DS CE, tuvo un tiempo de retirada promedio mayor (19 vs 12 min), , no hubo mejoría en la tasa de detección de neoplasia en la colonoscopia de base donde hubo 27% para WLE versus 30% para CE. (OR 1.23 p=0.56). En el colon proximal la tasa de detección de neoplasias fueron 16 para WLE versus 24% para CE (OR 1.6, p=0.13) En el seguimiento a dos años las tasas de detección de neoplasias fueron similares en los dos grupos. 26% para el grupo original de WLE versus 28% para el grupo CE. (OR 1.1; p=0.81) La CE en el colon proximal para el seguimiento de SL no fue superior a WLE. El Grupo DS.-C no se asoció con un aumento en la detección de adenomas pero aumento en más del doble la detección de lesiones no significativas, incluyendo mucosa normal polipoidea o folículos linfáticos.⁴⁹

Otro estudio aleatorizado multi- céntrico controlado, publicado por D. Rex et al ⁵⁰, comparando diferentes tipos de dispositivos adicionales, (DA), FUSE y HD-WLE, para detección de adenomas en colonoscopia, mostró que la TDA con endoscopios tradicionales de HD. Es superior al comparar con sistema de colonoscopia de ángulo muy amplio, el cual tenía aparentemente reconocidamente menor resolución de imagen. También demostraron que el uso de “Endocuff” en el extremo de un colonoscopio de HD, mejora la detección de adenomas y adenomas por colonoscopia al comparar con otros dispositivos artificiales y no afectó el tiempo total del procedimiento.⁵⁰

Algunos expertos advierten de no desechar prematuramente la utilidad de CE y Dye-Spray CE en SL, aunque los datos disponibles hoy no avalan su uso rutinario y su beneficio al detectar lesiones no polipoides en colon derecho.⁵¹

Estudios previos que demostraron el beneficio de CE-Dye Spray sobre WLE con mejoría muy significativa en TDA, fueron todos estudios en tándem, donde Dye Spray CE se asoció con un tiempo de retiro, notoriamente prolongado, el cual probablemente significó un aumento en la tasa de detección de adenomas.⁵¹

Por lo tanto, los únicos factores conocidos que sin duda optimizan la tasa de detección de lesiones planas del colon son el uso de colonoscopios de HD, asociados a una buen/excelente preparación de colon y un tiempo de retirada aumentado (12 minutos o más). Con una inspección intensiva, realizada por un endoscopista experto y dedicado, no mostró diferencia significativa en CE con WLE (p=0.27) (Stoffel et al.2008)¹⁶ y WLE con HD (28%) y con Cromoendoscopia Pancolonica (34%). (Rivero Sánchez et al 2020).⁴⁶ La guía de ESGE, en 2014 ¹⁷ y reafirmado en 2019, ³⁷ recomienda el uso rutinario de cromos- endoscopia pancolonica de alta

definición, en pacientes con SL conocido o sospechoso. (Cromoendoscopia convencional, NBI, i-Scan) o en síndrome de poliposis serrada (cromoendoscopia convencional, NBI). (*Recomendación fuerte, y baja calidad de evidencia*).¹⁷

Esta combinación ofrece hoy nuestra mejor oportunidad de detectar lesiones planas pequeñas en el colon. Sin embargo en pocos años veremos probablemente un gran avance hacia delante en la tasa de detección de lesiones del tracto gastrointestinal, particularmente en el colon. Los sistemas basados en Inteligencia Artificial ya se han desarrollado y evolucionan con rapidez.⁵² Estos sistemas analizan las imágenes endoscópicas en tiempo-real y las comparan con su banco de memoria. También usan tecnología de *Deep learning*, para la detección de pólipos colorectales. Aunque los estudios iniciales tenían resultados diagnósticos poco satisfactorios y una velocidad de procesamiento lenta, los sistemas más recientes superaron estos problemas con alta capacidad diagnóstica, usando aproximadamente unas 5000 imágenes de más de 2000 lesiones diferentes y a una velocidad de procesamiento cercana al tiempo real. Estos resultados demuestran que este sistema de IA, puede usarse para proporcionar respuestas en tiempo real a los clínicos en la práctica y puede cambiar dramáticamente el modo en que actualmente identificamos lesiones planas pequeñas.⁵²

En un estudio multicéntrico reciente Japonés, los autores utilizaron un sistema nuevo de IA para mejorar la identificación de neoplasias colónicas.⁵² El nuevo sistema llamado *EndoBrain*® permite la observación en vivo de células y núcleos con aumento de 520 X de ultra-magnificación, usando tinción con azul de metileno y combinando con NBI, lo que permite observar los microvasos en detalle. Los resultados mostraron suficientes habilidades diagnósticas para pólipos colorectales diminutos y pequeños basados en estos resultados

EndoBrain ha sido aprobado y estará disponible para su uso clínico.⁵²

Se necesitan estudios más elaborados, con evidencia alta, para demostrar el rol de estas tecnologías más avanzadas en el seguimiento de pacientes con SL, para reducir fallas diagnósticas y el cáncer de intervalo.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CCR EN SINDROME DE LYNCH (SL)

En SL, la colectomía, se reserva para pacientes que desarrollan pólipos o adenocarcinoma no manejable con abordaje endoscópico. Los pacientes con SL tienen alto riesgo de CCR sincrónico y metacrónico (MCRC).⁵³⁻⁵⁴ Para pacientes con adenocarcinoma, se recomienda la colectomía extendida o segmentaria, dependiendo del escenario clínico y factores tales como edad y variantes patogénicas. Si hay remanente colónico después de la cirugía, es necesario referir al paciente a un centro endoscópico con experiencia en estos casos, para colonoscopia cada 1-2 años.⁵

El test universal de MSI (Inestabilidad Micro satélite), se debe realizar en la biopsia del tumor pre-quirúrgica con los beneficios de informar datos para la decisión quirúrgica, para realizar resección subtotal o segmentaria; para tumores rectales que requieren quimioterapia neoadyuvante y radioterapia, para reducir el riesgo de MSI falso negativo. Sin embargo algunos factores son desfavorables, como la posibilidad de tejido insuficiente para análisis y la necesidad de realizar dos evaluaciones, disminuyendo la costo-efectividad. Cuando realizamos el Test- Universal en el post operatorio, tenemos la ventaja de realizar el test de IHC y/o MSI, lo que asegura que el test se realice solo una vez.; pero las desventajas de no poder informar a la toma de decisiones quirúrgicas

y el potencial de falsos negativos en tumores rectales en quimioterapia neo-adjuvante o radioterapia.⁵

Los portadores de mutación genética de genes de Mismatch Repair, que se someten a colectomía segmentaria, tienen un alto riesgo de adenomas avanzados metacrónicos (Alto riesgo) y cáncer Colorectal Metacrónico. (MCRC). El seguimiento colonoscópico debe ser mantenido anualmente después de colectomía segmentaria para el tratamiento del cáncer. Como resultado de esto, la colectomía total ha sido el procedimiento de elección en la mayoría de los casos, considerando la aparición precoz del cáncer colorectal, con edad media de 45 años para reducir el MCRC. Actualmente no hay una estrategia ideal unificada para el tratamiento quirúrgico del CCR en SL.^{4,55,56} Para gente joven (30 años), la supervivencia promedio ha sido un poco mejor con colectomía total que con resecciones segmentarias.⁵⁷

Hay estudios que han mostrado impacto sobre las consecuencias funcionales, tales como frecuencia de deposiciones y se han visto más frecuentemente problemas defecatorios en pacientes con colectomía subtotal, que con resección segmentaria,^{24,58} pero sin diferencia significativa en la calidad de vida global.^{24,57,58} Para individuos con SL que desarrollan CCR en estadio precoz, el riesgo de MCRC es elevado, especialmente después de resección segmentaria (hasta 62% sobre 30 años de seguimiento). No hay estudios aleatorizados controlados, prospectivos comparando colectomía extensa con resecciones segmentarias. Hay estudios que demuestran un aumento en MCRC en pacientes sometidos a resección segmentaria y se reporta la necesidad de seguimiento de estos pacientes con colonoscopia.^{55,56,59,61}

Estudios retrospectivos muestran en 332 portadores de mutación genética de MMR, quienes tuvieron una resección segmentaria, 74 (22%) fueron diagnosticados de MCRC (tasa de incidencia

de 23,6; con 95% de IC 18.8 a 29.7 por 1000 personas año). El riesgo acumulado de MCRC fue de 16% a los 10 años, 41% a los 20 años y 62% a los 30 años, después de la resección segmentaria. En contraste ninguno de los 50 individuos sometidos a colectomía extensa, desarrolló un MCRC. El riesgo de MCRC se reduce en 31% por cada 10 cm de colon resecado.^{54,62}

En 2010 una base de datos de CCR hereditario se revisó para pacientes que reunían criterios de Amsterdam, quienes se sometieron a colectomía por cáncer. De los 253 pacientes sometidos a colectomías segmentarias, 221 (88%) tuvieron seguimiento endoscópico post operatorio con seguimiento promedio de 104 meses. 75 pacientes (25%) desarrolló un segundo CCR a una media de 69 meses después de la cirugía inicial, a pesar del seguimiento.^{4,24,63} El riesgo reducido de MCRC en colectomías extendidas ha sido confirmado recientemente en otros estudios.^{24,64,65.}

Aunque el manejo quirúrgico del SL persiste controversial, para individuos que desarrollan un CCR, se prefiere la colectomía total para evitar el riesgo de MCRC. La elección del mejor abordaje quirúrgico debe ser individualizado. Se debe considerar otros factores como calidad de vida y las co-morbilidades médicas para cada paciente en forma individual: 1.- Tratamiento apropiado del tumor primario. 2.- Reducción del riesgo con la remoción profiláctica del colon no-neoplásico y 3.- morbilidad y calidad de vida después de la colectomía.⁴ Los pacientes pueden someterse a colectomía segmentaria considerando los límites oncológicos.⁴

El rol de la colectomía extendida (Pan-procto-colectomía o colectomía subtotal) en el CCR del SL es controversial. Una revisión sistemática y Meta-análisis de 6 estudios que incluyó 871 pacientes: 705 (80.9%) con colectomía segmentaria y 166 (19.1%) con colectomía extendida. El seguimiento a 91.2 meses, mostró MCRC en el 19.6% (n= 171)

del total de los pacientes sometidos a colectomía, con 22.8% en colectomías segmentarias y 6% en el grupo colectomía extendida. (OR 4.02, 95% de IC: 2.01-8.04, $p < 0.0001$).⁶⁶

En una revisión sistemática y meta-análisis reciente con 10 estudios, se identifican 1389 pacientes seguidos por una media de 100,7 meses con una edad media de inicio de 45.52 años de edad. A pesar del riesgo de MCRC de 28,2% en 1119 pacientes que se sometieron a colectomía segmentaria, versus 4.7 % en 270 pacientes con colectomía extensa y 0% en aquellos con pan-proctocolectomía: No se identificó asociación significativa con mortalidad (RR = 1,65; 95% IC 0.90-3.02) durante el periodo de seguimiento, como tampoco en MCRC entre pacientes con Criterios de Amsterdam y diagnosticados por una mutación en la línea germinal,⁵⁵ el pronóstico es mejor que en aquellos con CCR esporádico, con menor tendencia a metastasis, como demostró Lynch HT et al, desde el 1988.^{67,68}

Considerando los límites oncológicos, la colectomía total para CRC Estadio I-III, es costo efectiva.⁶⁹ La colectomía con anastomosis colorectal es el tratamiento primario de pacientes con SL y cáncer de colon o neoplasia de colon no removible por colonoscopia. Es necesario considerar colectomía segmentaria en mayores de 60 años (Estrategia más favorable) y evitar la disfunción esfinteriana, siguiéndolos con colonoscopia anual posteriormente.^{4,24,57}

El tipo de mutación genética de genes de MMR, influencia el riesgo de desarrollar cáncer de intervalo, con riesgo aumentado para mutaciones MLH1 y MSH2.^{3,27,28}

Los pacientes con SL quienes tuvieron cáncer antes, están en riesgo aumentado de un nuevo CCR, mayor en mutaciones MLH1 y MSH2, como demostró Mooler et al,⁷⁰ en un estudio prospectivo en 10 países: 1273 pacientes con SL fueron

seguidos hasta 7753 años de observación. Los índices acumulados para CCR desde los 40 años a los 70 años fue de 46% para portadores de MLH1, 48% para los MSH2 y 23% para MSH6. La incidencia acumulada de MCRC fue 36% desde los 40 a 70 años.^{24,70}

La variación del fenotipo de CCR influencia en la decisión de realizar una colectomía segmentaria o extendida, la cual puede basarse en el tipo de mutación germinal. En un meta-análisis reciente el riesgo excesivo de MCRC, aparece mayor en portadores de MLH1 y MSH2, con datos insuficientes para sugerir riesgo excesivo, en portadores de variantes MSH6 o PMS2.⁵⁵

Recent British Guideline recommend that LS patients with *MLH1* or *MSH2* mutations who develop colon cancer or colonic neoplasia not amenable to endoscopic control, the decision to perform segmental versus total/near total colectomy should balance the risks of metachronous cancer, the functional consequences of surgery, the patient's age and patient's wishes. Insufficient evidence for oncological benefit in LS patients with *MSH6* or *PMS2* mutations.²⁴

CANCER RECTAL EN SL

El cáncer rectal en SL, es frecuente y aproximadamente el 15% de los pacientes desarrollarán cáncer rectal como el cáncer índice. Las decisiones del manejo son complicadas por las consideraciones de deterioro de la función intestinal. La proctectomía con colonoscopia frecuente es una alternativa aceptable a la proctocolectomía. Después de la proctectomía para cáncer rectal, hay riesgo significativo de desarrollar neoplasia avanzada en el colon remanente.^{4, 59}

En 2012 Kalady MF et al,⁷¹ en un estudio retrospectivo de cohorte, de riesgo de neoplasia avanzada (cáncer y displasia severa), en 50 pacientes

con SL con proctectomía para cáncer rectal, que se sometieron a seguimiento postoperatorio con colonoscopia. De los 33 pacientes, 17 (51.5%) desarrollaron adenomas de alto riesgo o cancer metacrónico, después de la proctectomía. Se desarrollaron 48 adenomas de alto riesgo en 13 pacientes (39.4%) y 5 pacientes (15. 2%) desarrollaron MCRC a una media de 6 años (3.5 a 16 años) después de la proctectomía incluyendo 3 en estado avanzado. En este estudio los autores concluyen que la procto-colectomía total con anastomosis ileoanal es una opción importante para discutir con los pacientes con cáncer rectal y SL.^{4,24,59,71}

Win AK, et al,⁶¹ en un estudio de cohorte retrospectivo de 79 pacientes con SL quienes habían sido sometidos a proctectomía por cáncer rectal índice, se sometieron a colonoscopia de seguimiento 1 cada 1,16 años. 21 portadores (27%) fueron diagnosticados con MCRC. El riesgo acumulado de CCR fue 19% a los 10 años, 47% a 20 años y 69% a los 30 años, después de la resección quirúrgica.^{24, 61}

La resección abdomino-perineal se puede evitar, con una resección anterior baja que aparece como una opción razonable, para tratar cáncer rectal en pacientes con SL, aún cuando el colon residual esta en riesgo alto de MCRC.²⁴ Debemos considerar que pacientes con una ileostomía terminal permanente o *pouch* con anastomosis ileo-anal, necesitan adaptar su estilo de vida y dieta, con menor calidad de vida y además un impacto hasta en el 50% en la vida sexual de los pacientes.⁷²

Consecuencias funcionales y calidad de vida después de cirugía.

La elección de colectomías segmentarias o extensas, puede tomarse en base a una discusión con el paciente y depende del escenario clínico, considerando los límites oncológicos, la localización del tumor en relación con los esfínteres

anales, la existencia de enfermedad colónica, diferencia en el riesgo de MCRC de acuerdo al genotipo (efectos de la línea germinal específica), consecuencias funcionales de la cirugía, la edad del paciente (Cirugía menos extensa en pacientes de más de 60-65 años), co-morbilidades y la experiencia del cirujano. Una colectomía extensa puede significar por otro lado, una disminución en el requerimiento de una cirugía posterior.^{4,6,24,54,59,71.}

El objetivo de los autores con este capítulo es llamar la atención e instruir a los médicos en el diagnóstico, seguimiento con colonoscopia de alta calidad y el tratamiento adecuado de las lesiones pre-neoplásicas, o cáncer precoz, en pacientes y familiares con Síndrome de Lynch. El conocimiento adecuado del Síndrome de Lynch, puede salvar muchas vidas, las que actualmente desgraciadamente se pierden, a pesar de ser esta una enfermedad potencialmente prevenible, y que por ser poco frecuente, desgraciadamente muchas veces es mal manejada.

REFERÊNCIAS:

- 1- Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1995 May; 108 (5):1405-11.
- 2- Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014 Aug; 147(2):502-26 and *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1159–1179.
- 3- van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019 Nov;51(11):1082-1093.
- 4- Herzig DO, Buie WD, Weiser MR, et al. Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Patients With

- Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum* 2017 Feb;60(2):137-143.
- 5- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in oncology (Guidelines) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, version 1.2020 – July, 2020. NCCN.org.
 - 6- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) - Gupta S, Provenzale D; Llor X et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019 Featured Updates to the NCCN Guidelines.
 - 7- Jarvinen HJ, 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 (5):829–34,
 - 8- de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006; 130: 665–671.
 - 9- Dominguez-Valentin M, Seppälä TT, Sampson JR, et al. Survival by colon cancer stage and screening interval in Lynch syndrome: a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019 Oct 14; 17:28.
 - 10- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) – Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version1.2018.
 - 11- Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*. 1993; 363(6429):558–561.
 - 12- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:919–932
 - 13- Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Mallorca Group (<http://mallorca-group.eu>). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017 Mar;66(3):464-472
 - 14- Vasen HFA, Abdirahman M, Brohet R et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2010 Jun;138(7):2300-6.
 - 15- Engel C, Vasen HF, Seppälä T, et al. No difference in colorectal cancer incidence or stage at detection by colonoscopy among 3 countries with different Lynch syndrome surveillance policies. *Gastroenterology* 2018; 155:1400-9.
 - 16- Stoffel EM, Turgeon DK, Stockwell DH, et al. Great Lakes-New England Clinical Epidemiology and Validation Center of the Early Detection Research Network. Missed adenomas during colonoscopic surveillance in individuals with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer Prev Res (Phila)* 2008; 1:470–475.
 - 17- Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2014 May;46(5):435-49.
 - 18- Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy*. 2008 Apr;40(4):284-90.
 - 19- Engel C, Rahner N, Schulmann K, et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. German HNPCC Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb; 8 (2):174-82.
 - 20- Stuckless S, Green JS, Morgenstern M, et al. Impact of colonoscopic screening in male and female Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet*. 2012 Nov;82(5):439-45.
 - 21- Mecklin JP, Aarnio M, Läärä E, et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2007 Oct; 133(4):1093-8.
 - 22- Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013 Jun;62(6):812-23.
 - 23- Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP, Järvinen HJ.. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2000; 24:137–42.
 - 24- Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S et al. Guidelines for the Management of Hereditary Colorectal Cancer From the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020;69:411–444.
 - 25- de Jong AE, Nagengast FM, Kleibeuker JH, et al. What is the appropriate screening protocol in Lynch syndrome? *Fam Cancer* 2006;5:373–8.
 - 26- Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *Jama* 2006;296(12):1507–17.
 - 27- Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Feb 3;102(3):193-201.
 - 28- Moller P, Seppala TT, Bernstein I et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years old: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67: 1306–1316

- 29- Hendriks YM, Wagner A, Morreau H. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):17-25
- 30- Ryan NAJ, Morris J, Green K. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1702-1706.
- 31- Goverde A, Eikenboom EL, Viskil EL, et al. Yield of Lynch Syndrome Surveillance for Patients With Pathogenic Variants in DNA Mismatch Repair Genes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;18(5):1112-1120.
- 32- Rondagh EJ, Gulikers S, Gómez-García EB, et al. Nonpolypoid colorectal neoplasms: a challenge in endoscopic surveillance of patients with Lynch syndrome. *Endoscopy*. 2013;45(4):257-64
- 33- Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343-350
- 34- Chiu HM, Lin JT, Lee YC, et al. Different bowel preparation schedule leads to different diagnostic yield of proximal and nonpolypoid colorectal neoplasm at screening colonoscopy in average-risk population. *Dis Colon Rectum*. 2011 Dec;54(12):1570-7.
- 35- Sanduleanu S, Rondagh EJ, Masclee AA. Development of expertise in the detection and classification of non-polypoid colorectal neoplasia: Experience-based data at an academic GI unit. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010 Jul;20(3):449-60.
- 36- Subramanian V, Mannath J, Hawkey CJ, Ragunath K. High definition colonoscopy vs. standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2011 Jun;43(6):499-505
- 37- Bisschops R, East JE, Hassan C et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline-Update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 1155–1179
- 38- Haanstra JF, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Role of new endoscopic techniques in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12:267–272
- 39- Bisschops R, Tejpar S, Willekens H, et al. Virtual chromoendoscopy (I-SCAN) detects more polyps in patients with Lynch syndrome: a randomized controlled crossover trial. *Endoscopy* 2017 Apr; 49(4):342-350.
- 40- Hurlstone DP, Karajeh M, Cross SS, et al. The role of high-magnification-chromoscopic colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening: a prospective “back-to-back” endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(10):2167–73.
- 41- Lecomte T, Cellier C, Meatchi T, et al. Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (9):897–902.
- 42- East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, et al. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2008; 57(1):65–70.
- 43- Hüneburg R, Lammert F, Rabe C et al. Chromocolonoscopy detects more adenomas than white light colonoscopy or narrow band imaging colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2009; 41: 316–322
- 44- Rahmi G, Lecomte T, Malka D et al. Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 288–298.
- 45- Cellier C, Perrod G, Colas C et al. Back-to-back comparison of colonoscopy with virtual chromoendoscopy using a third-generation narrow-band imaging system to chromoendoscopy with indigo carmine in patients with Lynch syndrome. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1665–1670.
- 46- Rivero-Sánchez L, Arnau-Collell C, Herrero J, et al. White-light Endoscopy is Adequate for Lynch Syndrome Surveillance in a Randomized and Non-inferiority Study. *Gastroenterology* 2020 Mar;158(4):895-904.e1.
- 47- Brown SR, Baraza W, Din Said, Riley S. Chromoscopy Versus Conventional Endoscopy for the Detection of Polyps in the Colon and Rectum. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD006439. 2016 Apr 7
- 48- Har-Noy O, Yung DE, Koulaouzidis A et al. Chromoendoscopy or white light endoscopy for neoplasia detection in Lynch syndrome, a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2019 Nov;51(11):1515-1521.
- 49- Haanstra JF, Dekker E, Cats A, et al. Effect of chromoendoscopy in the proximal colon on colorectal neoplasia detection in Lynch syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2019 Oct;90(4):624-632.
- 50- Rex DK, Repici A, Gross SA, et al. High-definition colonoscopy versus Endocuff versus EndoRings versus full-spectrum endoscopy for adenoma detection at colonoscopy: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2018 Aug;88(2):335-344.e2
- 51- Mankaney G, Burke CA. Enhancing the efficacy of colonoscopy in Lynch syndrome: the search for the holy grail continues. *Gastrointest Endosc*. 2019 Oct; 90 (4):633-635.
- 52- Kudo SE, Misawa M, Mori Y, et al. Artificial Intelligence-assisted System Improves Endoscopic Identification of Colorectal Neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Jul;18(8):1874-1881.e2.

- 53- Lin KM, Shashidharan M, Ternent CA, et al. Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:428–433
- 54- Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011 60:950–957
- 55- Malik SS, Lythgoe MP, McPhail M, Monahan KJ. Metachronous colorectal cancer following segmental or extended colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer*. 2018 Oct;17(4):557-564.
- 56- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015 Feb;110(2):223-62;
- 57- Maeda T, Cannom RR, Beart RW, et al. Decision model of segmental compared with total abdominal colectomy for colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1175–80
- 58- Haanstra JF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, et al. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:653–9.
- 59- Siegel RL. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109, Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) – NCI 2017.
- 60- de Vos tot Nederveen Cappel W, Nagengast FM, Gerrit Griffioen et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45: (12)1588–94.
- 61- Win AK, Parry S, Parry B, et al. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:1829-36.
- 62- Yurgelun MG and Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018 May 23; 38:101-109.
- 63- Kalady MF, McGannon E, Vogel JD, et al. Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria. *Ann Surg*. 2010; 252(3):507.
- 64- Renkonen-Sinisalo L, Seppälä TT, Järvinen HJ, et al. Subtotal colectomy for colon cancer reduces the need for subsequent surgery in Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2017; 60:792–9.
- 65- Hiatt MJ, Casey MJ, Lynch HT, et al. Efficacy of proximal colectomy for surgical management of right-sided first colorectal cancer in Lynch syndrome mutation carriers. *Am J Surgery* 2018; 216:99–105.
- 66- Anele CC, Adegbola SO, Askari A, et al. Risk of metachronous colorectal cancer following colectomy in lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2017 Jun;19(6):528-536.
- 67- Lynch, de la Chapelle. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36:801–818.
- 68- Lynch HT, Smyrk T, Lanspa S, Marcus J, Kriegler M, Appelman HD. Flat adenomas in a colon cancer-prone kindred. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:278-81.
- 69- Jiang B, Ofshteyn A, Idrees JJ, et al. Total abdominal colectomy is cost-effective in treating colorectal cancer in patients with genetically diagnosed Lynch Syndrome. *The American Journal of Surgery* 218 (2019) 928-933
- 70- Moller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:1657–64.
- 71- Kalady MF, Lipman J, McGannon E, et al. Risk of colonic neoplasia after proctectomy for rectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Surg* 2012; 255:1121-5.
- 72- Nugent KP, Daniels P, Stewart B, et al. Quality of life in stoma patients. *Dis Colon Rectum* 1999. 42:1569–1574.

Bernardo Garicochea

Alessandra Starling

Rita de Cássia Lima

Traducción español: Luís Caro y

Sandra Canseco

En las últimas décadas según la evidencia se ha consolidado de que las pacientes con Síndrome de Lynch (SL) tenían un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer de endometrio y ovario. La base de datos de miles de casos ha ayudado a definir estrategias de seguimiento de estos pacientes con el fin de establecer un diagnóstico precoz, mejorar la supervivencia y, si es posible, prevenir el cáncer^{1,2,3}.

El riesgo de cáncer de endometrio en SL varía mucho según el gen de reparación afectado. Es así que puede afectar hasta un 40% de las portadoras que presentan una mutación en MSH2, y hasta un 25% en las portadoras de PMS2. Pero, en general, las estrategias de vigilancia del cáncer de endometrio (CE) no varían mucho según el gen afectado⁴. Sin embargo, la NCCN 2020 Guideline (Clinical Practice Guidelines in Oncology - Guidelines), ¹¹ informa un riesgo acumulado variable de cáncer de endometrio y ovario, de acuerdo con mutaciones en los genes de reparación de desajustes en mujeres con SL:

- En la mutación del gen MLH1, el riesgo acumulado de cáncer de endometrio esta entre el 34% y el 54%, se presenta en promedio a los 44 años de edad y el de cáncer de ovario entre el 4% y el 20%, que ocurre en promedio a los 46 años de edad.

- En mutación del gen MSH2, el riesgo acumulado de cáncer de endometrio es de 21% - 57%; ocurre en promedio entre los 47 y 48 años de edad y el cáncer de ovario entre el 8% y el 38%; que ocurren en promedio a los 43 años de edad.
- En la mutación del gen MSH6, el riesgo acumulado de cáncer de endometrio varía del 16% al 49%; que se presenta en promedio entre los 53 y 55 años de edad y el cáncer de ovario entre $\leq 1\%$ y 13%, que ocurre en promedio a los 46 años de edad.
- En la mutación del gen PMS2, el riesgo acumulado de cáncer de endometrio varía del 13% al 26%; ocurriendo en promedio entre los 49-50 años y el de cáncer de ovario del 3%, ocurriendo en promedio entre los 51-59 años, considerando, sin embargo, la baja prevalencia de la mutación PMS2.

La mayoría de las estrategias incluyen exámenes pélvicos, ultrasonido transvaginal, análisis MSI, muestreo de endometrio y prueba CA-125.¹¹

El uso de ultrasonido transvaginal (UTV) como modalidad de cribado para mujeres con SL ha sido evaluado en estudios previos por Dove-Edwin et al⁵ y Renkonen et al⁶. Estos estudios no han logrado demostrar la eficacia de este método, mostrando

una falta de sensibilidad del UTV, al considerar el hecho de que el examen de la banda endometrial puede variar a lo largo del ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas. Actualmente, los informes en la literatura no muestran evidencia significativa en la sobrevida con este tipo de método.

Otros estudios se han centrado en mujeres con SL evaluadas con biopsia endometrial. Este método parece ser eficaz para identificar algunas pacientes asintomáticas con CE y aquellas con lesiones endometriales premalignas^{7,8,9,10}, pero no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global.

Las pautas de la NCCN sugieren, pero no recomiendan formalmente, el cribado anual de mujeres con SL asintomático, con biopsia endometrial, desde los 30-35 años o 3-5 años antes de la edad en la que el miembro más joven de la familia fue diagnosticado con cualquier tipo de enfermedad. cáncer asociado con SL¹¹.

Huang et al¹², demostró que realizar una biopsia endometrial en el momento de la colonoscopia es una opción que reduce el dolor asociado a la biopsia y aumenta la satisfacción del paciente.

Actualmente, ningún estudio ha validado la eficacia del cribado ovárico en mujeres con familiares con SL. La falta de datos sobre este tema, sugiere las siguientes recomendaciones:

1. La ecografía transvaginal, por su facilidad de uso y bajo costo, puede ayudar a sospechar el diagnóstico en algunos casos, siendo una estrategia no invasiva que puede ser útil en el seguimiento de pacientes con SL.
2. La resonancia de pelvis tiene un valor predictivo positivo más alto que la

ecografía y debe fomentarse para el seguimiento de estos casos.

El cribado de cáncer de ovario debe ofrecerse a las mujeres con riesgo elevado de SL, mediante UTV anual y / o resonancia pélvica, desde los 30 a 35 años ^{11,13,14}. La edad apropiada para iniciar la vigilancia puede variar para diferentes mutaciones de MMR. Las portadoras de mutaciones en MSH6, por ejemplo, podrían comenzar más tarde el cribado comparado con las portadoras de mutaciones en otros genes MMR¹⁵.

Los agentes de quimio prevención para el cáncer de endometrio, como los anticonceptivos orales, han demostrado ser eficaces en las mujeres de la población general. En un estudio de 51 mujeres con SL, Lu et al.¹⁶ que relacionó la quimioprevención y el cáncer de endometrio, evaluaron los biomarcadores endometriales antes y después del tratamiento a corto plazo con anticonceptivos orales o acetato de depomedroxiprogesterona. Hubo una disminución de los marcadores de proliferación (Ki67) después de 3 meses de usar ambos tratamientos, así como el desarrollo de cambios histológicos clásicos en el endometrio.

En 2015, un estudio de metaanálisis mostró que la duración del uso de anticonceptivos orales es proporcional a la reducción del riesgo de cáncer de endometrio¹⁷.

El uso de anticonceptivos orales reduce en un 50% el riesgo de cáncer de ovario en las mujeres de la población general¹⁸. Para las mujeres con SL, también puede ser un agente quimiopreventivo eficaz al considerar el cáncer de ovario, lo que requiere más estudios de evidencia para probarlo.

La reducción del riesgo a través de la histerectomía total y la salpingooforectomía bilateral (THBSO) es una consideración muy importante para las mujeres con SL, una de las limitaciones es el monitoreo del

cáncer de endometrio y ovario por consiguiente aumenta el riesgo de estos dos tipos de cáncer en estos pacientes. Este estudio mostró que las pacientes sometidas a cirugía de reducción presentan un riesgo significativamente menor de desarrollar cáncer de endometrio y ovario, en comparación con las mujeres con SL que no se sometieron a cirugía de reducción¹⁹. Este estudio también demostró que la cirugía de reducción no redujo la mortalidad general. A pesar de esto, las pautas de la NCCN apoyan que la cirugía profiláctica puede reducir la incidencia de cáncer de endometrio y ovario y es una opción para reducir el riesgo de cáncer y puede ser considerada y debe realizarse después de la decisión de la paciente de no tener más hijos. debido a las edades más tempranas cuando se diagnostican cánceres de endometrio y ovario en mujeres con SL¹¹.

En el Pre operatorio, las mujeres deben ser evaluadas con biopsia endometrial, medición de CA-125 y ecografía transvaginal, con el fin de abordar la posibilidad de cáncer de endometrio y ovario oculto en el momento de la cirugía²⁰. Si una mujer con SL también necesita cirugía de colon, se puede realizar simultáneamente histerectomía total y salpingooforectomía bilateral (THBSO)¹⁴.

Moldovan et al, en 2015, describieron que la mujer con SL sometida a THBSO sintió un alivio emocional significativo al considerar la reducción del riesgo de cáncer, sin embargo, los síntomas de la menopausia y los efectos de la imagen corporal tuvieron un impacto negativo en la calidad de vida.²¹

A pesar del papel muy importante del asesor genético en la presentación de las opciones de cribado ginecológico para pacientes con SL, es muy importante, durante el proceso de decisión sobre los métodos y estrategias que serán utilizadas para este propósito (especialmente en decidir cual es el mejor momento para la cirugía), que el paciente

debe ser acompañado de cerca por un ginecólogo con experiencia en reemplazo hormonal.

REFERENCIAS

- 1- Wang A, McCrackjen A, li Y, Xu L. The practice of universal screening for lynch syndrome in newly diagnosed endometrial carcinoma. *Health Sci Rep* 2018; 1:e43.
- 2- Biller LH, Syngal S, yurgelun MB. Recent advances in Lynch Syndrome. Published online 09 jan 2019.
- 3- Bercow, Alexandra S., MD and Eisenhauer, Eric L, MD. Screening and surgical prophylaxis for hereditary cancer syndromes with high risk of endometrial and ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2019:1-9.
- 4- Karen H.Lu, MD and Molly Daniels, GC. Endometrial and Ovarian Cancer in Women with Lynch syndrome: Update in Screening and prevention. *Fam Cancer*.2013 June;12(2).
- 5- Dove-Edwin I, Boks d, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in woman at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 94:1708-12.
- 6- Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lethovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007; 120:821-4.
- 7- Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, et al. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch Syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286:1555-62.
- 8- Lecuruf, LeFrere Belda MA, Bat AS et al. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsys for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1326-1331.
- 9- Gernitzen LH, Hoogerbrugge N, Oei Al, et al. Improvement of the endometrial biopsy over transvaginal ultrasound alone for endometrial surveillance in women with Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2009;8:391-397
- 10- Stuckless S, Green J, Dawson L, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet* 2013;83:359-364.
- 11- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). "Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal" 2020.
- 12- Huang M, Sun C, Boyd-Rogers S, et al. Prospective Study of combined colon and endometrial cancer screening in women with Lynch syndrome: a patient-centered

- approach. *Journal of oncology practice/ American Society of Clinical Oncology*. 2011; 7:43-7.
- 13- Lindor NM, Peterson GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome; a systematic review. *Jama* 2006;1607-1517.
 - 14- Vasen HFA, Blanco I, Aktan-kolan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812-823.
 - 15- Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopy and gynecological surveillance: first report from prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66(3):464-472.
 - 16- Lu, KL-mC, Lynch H, Yates MS, et al. A prospective multi-center randomized study of oral contraceptives. Depo-Provera for the prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(8)774-781.
 - 17- Collaborative Group on epidemiological Studies on Endometrial C. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27,276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015;16:1061-1070.
 - 18- Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Spencer TL, Rosner B, Stampfer MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obst gynecol* 1992;80:708-14.
 - 19- Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354 (3):261-269.
 - 20- Lachiewicz MP, Kravouchuck SE, O'Malley MM, et al. Prevalence of occult gynecologic malignancy at the time of risk reducing and nonprophylactic surgery in patients with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol*. 2014; 132(2):434-437.
 - 21- Moldovan r, Keating t. The impact of risk-reducing gynecological surgery in premenopausal women at high risk of endometrial and ovarian cancer due to lynch syndrome. *Fam cancer* 2015;14(1):51-60.

Bernardo Garicochea

Alessandra Starling

Rita de Cássia Lima

Traducción español: Emília Caro

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa principal de muerte por cáncer en el mundo. En América Latina, se diagnosticaron más de 128.000 casos de CCR en 2018 ¹. A pesar de que la gran mayoría de estos tumores tienen origen epitelial (los tumores de otros linajes son muy raros), el cáncer colorrectal es una enfermedad molecularmente heterogénea, con una amplia variedad de presentaciones biológicas. Un subgrupo especial de pacientes se caracteriza por una anomalía denominada inestabilidad microsatelital, presente en el 15 al 20% del total de casos. Como ya se explicó en capítulos anteriores, la inestabilidad microsatelital se refleja en la falla de un sistema que comprende un complejo proteico que corrige los errores del ADN (errores que generalmente involucran el intercambio de una base de ADN, C en lugar de T, por ejemplo, o inserciones y deleciones en secuencias repetitivas) – denominado en inglés “mismatch repair deficiency” (dMMR). El grado de compromiso de los microsatélites da una idea de la gravedad y el defecto del sistema. En sus formas más graves, esta afección se denomina alta inestabilidad (MSI-H) y se informa en el 20% de los tumores colorrectales en el estadio II, el 11% en el estadio III y entre el 3,5% y el 6% en pacientes con metástasis. La presencia de alta inestabilidad microsatelital tiene consecuencias muy importantes: a) puede revelar la presencia del Síndrome de Lynch; b) indica una enfermedad con

mejor pronóstico, especialmente en los estadios II y III, y c) es una importante guía para orientar el tratamiento sistémico de los tumores en estadios II, III y IV ^{2,3}.

El abordaje quirúrgico es, en general, el principal tratamiento de los tumores colorrectales. Las excepciones son los pacientes con enfermedad inicial que son candidatos a tratamiento endoscópico local o enfermedades metastásicas irrecatables. Después de la colectomía, el beneficio de la quimioterapia adyuvante con fluoropirimidina y oxaliplatino para los tumores en estadio III se ha demostrado en varios ensayos clínicos, como el estudio MOSAIC ⁴. En cuanto a las neoplasias en estadio II, este beneficio se produce en menor medida, con una pequeña ganancia en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global⁵. En este escenario, se han discutido los mejores candidatos para el tratamiento adyuvante basándose en algunos marcadores clínicos, patológicos y moleculares.

Varios ensayos sugieren que los pacientes con MSI-H o dMMR tienen menos beneficio con la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, e incluso pueden asociarse a un peor pronóstico, con un ligero aumento de la mortalidad, como se describe en los siguientes trabajos: un estudio con 570 muestras tumorales de cancer de colon en los estadios II y III mostraron que los pacientes con

inestabilidad microsatelital de alta frecuencia que no recibieron terapia adyuvante tuvieron una mejor tasa de supervivencia general que aquellos tumores con estabilidad microsatelital o inestabilidad de baja frecuencia (HR 0,31,0,14-0,72 , $p = 0,004$). También se observó que los pacientes con tumores dMMR tratados con fluoropirimidinas tenían una peor supervivencia general ⁶. Además de estos datos, una revisión sistemática que reunió 32 estudios, sugirió que los tumores MSI-H tienen un mejor pronóstico y no han logrado beneficios con el tratamiento adyuvante (HR = 1,24; IC del 95%, 0,72 a 2,14) ⁷.

Las razones de este fenómeno siguen siendo motivo de especulación, pero se sabe que los tumores con inestabilidad microsatelital tienden a tener un mayor infiltrado linfocítico en el microambiente tumoral. Existe una fuerte sospecha de que estos pacientes pueden tener una enfermedad menos agresiva debido a una respuesta inmune más potente contra el tumor y, por lo tanto, el uso de quimioterapia tendría poco efecto beneficioso adicional. Evidentemente, se requieren estudios más grandes que produzcan evidencia más clara sobre el beneficio de la quimioterapia en casos especiales de inestabilidad microsatelital, como en el estadio II, T4 o en todos los pacientes en estadio III. Así, la estratificación del paciente según su estado de mismatch repair (MMR), permite ofrecer un abordaje personalizado, siendo un elemento importante, pero no definitivo, para la toma de decisiones en el tratamiento adyuvante con quimioterapia en todos los pacientes ^{7,8,9}. Sin embargo, en general, las guías americanas y europeas (NCCN y ESMO) no propician el tratamiento adyuvante a base de fluoropirimidina en los tumores dMMR en estadio II (salvo excepción mencionada) ^{10,11}.

No existen estudios prospectivos específicos para pacientes con alta inestabilidad microsatelital que evalúen si la adición de oxaliplatino al 5-FU puede

reducir la quimiorresistencia de los tumores dMMR en estadio III. Sin embargo, la evaluación de subgrupos de estudios prospectivos parece indicar un posible beneficio. Un análisis de los datos mostró el beneficio de oxaliplatino permaneció independiente del estado de MMR ¹², incluido el estudio MOSAIC mostró un mayor beneficio del oxaliplatino para la población dMMR en comparación con aquellos con un sistema de reparación proficiente (pMMR) ¹³. Por otro lado, hay series de pacientes en las que no se observó aumento de supervivencia con la adición de quimioterapia adyuvante en estadio III, lo que hace que este tema sea bastante controvertido ¹⁴.

Con respecto a las neoplasias rectales, los estudios sugieren que los tumores con dMMR pueden estar asociados a una mejor respuesta completa a la quimiorradioterapia preoperatoria¹⁵. Un estudio retrospectivo con casi 300 pacientes con cáncer de recto sometidos a tratamiento neoadyuvante mostró que los tumores dMMR tenían una mayor tasa de reducción del estadio, mayor grado de regresión tumoral y mayor supervivencia sin recurrencia, lo que sugiere una mayor radiosensibilidad en este subgrupo¹⁶. Estos datos son generadores de hipótesis, pero también se necesitan estudios más sólidos.

INMUNOTERAPIA E INESTABILIDAD MICROSATELITAL

La deficiencia en la reparación del error de apareamiento del DNA, como ya se mencionó, produce cambios en una o algunas bases de la molécula de ADN durante el proceso de replicación. Si el daño ocurre a gran escala, es decir, en muchos sitios de ADN, como en el caso de pacientes con alta inestabilidad de microsátélites, aumenta la probabilidad de que muchas proteínas presenten estructuras muy aberrantes, y a esto se deben dos fenómenos: a) el aumento de probabilidad de carcinogénesis por bloqueo de los

mecanismos proapoptóticos provocados por el estado de hipermutación¹⁷, y b) la posibilidad de que el estado de hipermutación produzca nuevos antígenos reactivos al sistema inmunológico (neoantígenos). Los pacientes con síndrome de Lynch suelen tener linfocitos T efectores peritumorales en grandes cantidades.

De hecho, en el cáncer colorrectal (y un poco menos en el cáncer de endometrio), la mayoría de los pacientes con inestabilidad de microsatélites no son portadores del síndrome de Lynch. Es decir, no nacieron con mutaciones de la línea germinal en los genes MMR (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). El diagnóstico del síndrome de Lynch, por lo tanto, requiere obligatoriamente que se encuentren mutaciones patogénicas en las pruebas de secuenciación del ADN de la línea germinal de los pacientes. Incluso el hallazgo de estas mutaciones en material tumoral no diagnostica el síndrome de Lynch, ya que la mutación puede ser somática, es decir, haber sido adquirida por el tumor exclusivamente en la progresión de la carcinogénesis.

En cualquier caso, la presencia de inestabilidad microsatelital (definida por el estudio de secuencias específicas de ADN repetidas en paneles preespecificados) o la ausencia de expresión de una de las proteínas MMR mediante estudio inmunohistoquímico, caracterizan a este grupo de tumores. La cuantificación o el grado de inestabilidad depende únicamente del panel de microsatélites utilizado, y cuanto mayor sea el número de marcadores afectados más inestable es la neoplasia.

Es muy importante establecer que un tumor tiene MSI-H y también saber si el cambio que provocó la inestabilidad es germinativo o somático. Por tanto, en un paciente con cáncer colorrectal, se recomienda de forma rutinaria continuar el estudio del ADN de la línea germinal para buscar mutaciones somáticas en los genes MMR de

pacientes que tienen inestabilidad microsatelital que no tienen expresión de la proteína MMR por inmunohistoquímica.

El hallazgo de una mutación de la línea germinal indica que se trata del Síndrome de Lynch, con todas las repercusiones para el paciente y su familia en cuanto al riesgo de otros cánceres.

Dado que los tumores con inestabilidad microsatelital producen antígenos con tanta fuerza, son evidentemente excelentes dianas para terapias que aprovechan la activación del propio sistema inmunológico del paciente como arma terapéutica.

La respuesta inmune antitumoral evidentemente recapitula prácticamente todos los pasos de una respuesta inmune frente a un antígeno extraño al organismo, solo que aquí nos encontramos ante una cantidad muy elevada de antígenos concentrados en un territorio confinado (diferente a la sepsis por ejemplo, donde el objetivo está muy extendido). En resumen, la respuesta inmune antitumoral se puede dividir en algunos procesos críticos: a) liberación del antígeno por el tumor (desprendimiento), b) reconocimiento del tumor por células especializadas (macrófagos, células dendríticas), c) internalización del antígeno y, d) presentación del antígeno ligado al sistema de histocompatibilidad (HLA), que permite su reconocimiento por los linfocitos T. Esta conexión activa una cascada de señalización en el linfocito que se divide rápidamente, creando un contingente expresivo de células con un receptor de células T específico contra el antígeno, estas células circulan hasta alcanzar la diana, en este caso el tumor que expresa el antígeno.

Varios mecanismos modulan la presentación del antígeno, la expansión del clon de células T y su migración hacia el tumor. Pero varios otros buscan mantener esta reacción inmune dentro de límites tolerables. A nivel de la célula presentadora de antígeno, en el momento en que el antígeno es reconocido por el sistema HLA, se pone en acción

un segundo sistema para expandir rápidamente el clon de linfocitos T, la proteína CD28, en la parte del linfocito T y la proteína B7, de la parte de la célula presentadora de antígeno. Este sistema se mantiene activo durante unas horas hasta que la regulación transcripcional compleja eleva los niveles de un inhibidor de B7, llamado CTLA-4. Este nuevo ligando, a medida que se va produciendo, ocupa el sitio de unión de CD28, y con ello la señal proliferativa de linfocitos T se reduce hasta que se mantiene al mínimo. Este mecanismo fisiológico tiene como objetivo evitar que cierto linfocito T se divida y expanda indefinidamente contra un antígeno que probablemente ya haya sido eliminado.

Existen otros mecanismos para detener una respuesta inmune, pero uno de los más eficientes que existen en las células tumorales es la activación de un ligando llamado anti PD-L1 (Programmed Cell Death Ligand 1) por el mismo, que al encontrar el receptor PD-1 en el linfocito hostil, reduce su respuesta citotóxica, haciendo que la célula maligna sea prácticamente invisible para el sistema inmunológico.

Desde principios de la década de 2010, el descubrimiento de moléculas y anticuerpos capaces de alcanzar dianas que regulan las funciones intercelulares de los linfocitos T revolucionó la oncología clínica. En el caso del melanoma maligno, el doble bloqueo de CTLA-4 y PD-L1 abrió una nueva era en el tratamiento de esta enfermedad. Como resultado, se ha demostrado que otros tumores humanos son sensibles al tratamiento inmunoterapéutico, como los cánceres de riñón y pulmón y el linfoma de Hodgkin. El resultado del bloqueo de CTLA-4 por ipilimumab o PD-1 / PD-L1, por nivolumab, pembrolizumab, durvalumab o avelumab en otras neoplasias es bastante variable y con resultados no tan alentadores, pero algunos subtipos de tumores sólidos son especialmente sensibles a estos

fármacos y aquí están las neoplasias del síndrome de Lynch (tanto de colon como de endometrio) y otros tumores humanos caracterizados por la presencia de inestabilidad microsatelital. En este caso, el detonante es la intensidad del neoantígeno generado por el tumor y la ruptura del impasse impuesto por el sistema PD-1 / PD-L1 por los anticuerpos que no permiten que los linfocitos T se acerquen y se unan para invadir el tumor y atacarlo.

RESULTADOS DEL USO DE INMUNOTERAPIAS EN TUMORES CON INESTABILIDAD MICROSATELITAL

El tratamiento inmunoterapéutico ha ganado su papel en las neoplasias colorrectales avanzadas, principalmente en el subgrupo de pacientes con MSI-H y dMMR. Esto es importante, ya que amplía las opciones terapéuticas, antes restringidas a la quimioterapia a base de fluoropirimidinas, además de ofrecer un tratamiento con menor toxicidad.

En 2017, la agencia estadounidense que regula nuevos medicamentos, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, para pacientes con CCR metastásico, refractario a la quimioterapia convencional, con dMMR o MSI-H, con basado principalmente en los resultados de un estudio fase II¹⁸. En este, los pacientes politratados recibieron pembrolizumab, se separaron en 3 grupos: cáncer colorrectal metastásico (mCCR) con dMMR, mCCR con MMR proficiente o funcional y tumores no colorrectales con dMMR. La tasa de respuesta en el grupo de mCCR con dMMR fue del 40%, sin respuesta en el subgrupo de mCCR con MMR proficiente. Cabe señalar que los pacientes con mutaciones de la línea germinal (síndrome de Lynch) tenían menos respuesta al tratamiento que aquellos con solo dMMR somática (27% X 100%). En la evaluación post hoc, los pacientes con mCCR y dMMR tuvieron una mayor supervivencia libre de

progresión (0,10; IC del 95%, 0,03 - 0,37; $P < 0,001$) y supervivencia global (0,22; IC del 95%, 0,05 - 1,00; $P = 0,05$) en relación con los mCCR con MMR proficiente.

Nivolumab, otro anticuerpo monoclonal anti-PD-1 también fue aprobado por la FDA en este mismo escenario, basado en el ensayo fase II, Checkmate 142¹⁹. En su análisis, los pacientes con dMMR tuvieron una respuesta objetiva del 31%. La combinación de nivolumab e ipilimumab también fue aprobada por la FDA en 2018. Las cohortes de Checkmate 142 evaluaron esta combinación, con una tasa de respuesta de alrededor del 55%. No hay datos aleatorizados que comparen la monoterapia con la dual, se puede considerar este último enfoque, pero se debe tener en cuenta el perfil de toxicidad menos favorable al seleccionar al paciente.

Algunos estudios nuevos exclusivamente con pacientes con cáncer colorrectal y dMMR, como el estudio de fase III Keynote 177²⁰ que evalúa el pembrolizumab de primera línea en el mCCR y el estudio POLEM²¹ en pacientes en estadio III, han hecho que el tratamiento de estos tumores genéticamente diferentes sea más dirigido, sugiriendo un respuesta más eficaz y específica. El estudio de fase III Keynote 177 demostró que el tratamiento con pembrolizumab de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital redujo el riesgo de progresión de la enfermedad en un 40% en comparación con el tratamiento con quimioterapia convencional ($p = 0,0002$). En este estudio, la supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 55% para los pacientes que recibieron pembrolizumab en comparación con el 37% para los del grupo de quimioterapia, y la supervivencia libre de progresión a los 24 meses fue del 48% frente al 19%, respectivamente.

En relación con los tumores de endometrio, tienen algunas vías moleculares similares a los tumores

CCR, ya que aproximadamente un 20-30% tienen MSI-H. El estudio de fase II Keynote 158, que incluyó a 49 pacientes con cáncer de endometrio refractario e inestabilidad microsatelital / deficiencia de MMR, mostró una tasa de respuesta con pembrolizumab en monoterapia del 57% y la supervivencia libre de progresión fue de casi 26 meses. En el mismo estudio también se incluyeron otros tumores con dMMR y MSI-H no colorrectal, como neoplasias gástricas y colangiocarcinoma, alcanzando una tasa de respuesta en torno al 40%²².

Por lo tanto, el conocimiento del estado del sistema MMR en CCR es importante no solo para el cribado de síndromes genéticos, sino que es una estrategia para ayudar en la selección de pacientes candidatos a quimioterapia adyuvante y tratamiento inmunoterapéutico en enfermedad avanzada. En los tumores no CCR con deficiencia de MMR, el uso de inmunoterapia generalmente se asocia con una alta tasa de respuesta y menor toxicidad en comparación con la quimioterapia.

REFERENCIAS:

1. *Global Cancer Observatory*. (s.d.). Acceso em 12 de Maio de 2020, disponível em International Agency for Research on Cancer: <https://gco.iarc.fr/>
2. Koopman M, Kortman G, Mekenkamp L, et al: Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 100(2), 266-73, 2009.
3. Biller L, Syngal S, Yurgelun M: Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 18(2): 211-219, 2019.
4. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al: Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol*. 27(19): 3109-16, 2009.
5. Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 370(9604): 2020-9, 2007.
6. Ribic C, Sargent D, Moore M, et al: Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from

- Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *N Engl J Med.* 349(3): 247-57, 2003.
7. Popat S, Hubner R, Houlston R: Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis. *J Clin Oncol.* 23(3): 609-18, 2005.
 8. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al: Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits from Chemotherapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 29(10): 1261-70, 2011.
 9. Sinicrope F, Foster N, Thibodeau S, et al: DNA Mismatch Repair Status and Colon Cancer Recurrence and Survival in Clinical Trials of 5-Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 103(11): 863-75, 2011.
 10. *NCCN Guidelines - Colon Cancer.* (s.d.). Acceso em 12 de Maio de 2020, disponível em National Comprehensive Cancer Network: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
 11. *Early Colon Cancer Treatment Recommendations.* (s.d.). Acceso em 12 de Maio de 2020, disponível em European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/early-colon-cancer/eupdate-early-colon-cancer-treatment-recommendations>.
 12. Gavin P, Colangelo L, Fumagalli D, et al: Mutation Profiling and Microsatellite Instability in Stage II and III Colon Cancer: An Assessment of Their Prognostic and Oxaliplatin Predictive Value. *Clin Cancer Res.* 18 (23): 6531-41, 2012.
 13. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al: Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 33(35): 4176-87, 2015.
 14. Kim J, Hong Y, Kim H, et al: Microsatellite Instability was not associated with Survival in Stage III Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy of Oxaliplatin and Infusional 5-Fluorouracil and Leucovorin (FOLFOX). *Ann Surg Oncol.* 24(5): 1289-1294, 2017.
 15. Lino-Silva L, Gamboa-Domínguez A, Zúñiga-Tamayo D, et al: Mismatch repair protein expression and intratumoral budding in rectal cancer are associated with an increased pathological complete response to preoperative chemoradiotherapy: A case-control study. *World J Clin Oncol.* 9(7):133-139, 2018.
 16. Meillan N, Vernerey D, Lefèvre J, et al: Mismatch Repair System Deficiency Is Associated With Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. *World J Clin Oncol.* 105 (4): 824-833, 2019.
 17. Cerretelli G, Ager A, Arends M, Frayling I: Molecular Pathology of Lynch Syndrome. *J Pathol.* 250: 518-531, 2020.
 18. Le D, Uram J, Wang H, et al: PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 372: 2509-2520, 2015.
 19. Overman M, McDermott R, Leach J, et al: Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 18(9): 1182-1191, 2017.
 20. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, et al: Pembrolizumab vs chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. ASCO20 Virtual Scientific Program. Abstract LBA4. Presented in premeeting press briefing on May 26, 2020.
 21. Lau D, Kalaitzaki E, Church D, et al: Rationale and design of the POLEM trial: avelumab plus fluoropyrimidinebased chemotherapy as adjuvant treatment for stage III mismatch repair deficient or POLE exonuclease domain mutant colon cancer: a phase III randomised study. *ESMO Open.* 5(1), 2020.
 22. Marabelle A, Le D, Ascierto P, Di Giacomo A, et al: Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/ Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 38(1): 1-10, 2020.

Sección 3



Uniendo la Endoscopia
de las Américas

Síndromes de poliposis colorrectal hereditarias

Capítulo 9 - Síndromes de poliposis adenomatosa familiar

Capítulo 10 - Síndromes de poliposis hamartomatosas

Capítulo 11 - Lesiones serradas colorrectales y síndrome de poliposis serrada

Capítulo 12 - Enteroscopia en los síndromes de poliposis colorrectal

Adriana Vaz Safatle-Ribeiro

Carolina Bortolozzo Graciolli Facanali

Traducción español: Luí Caró

Introducción

La poliposis adenomatosa familiar (FAP) es un síndrome hereditario autosómico dominante que resulta de la mutación de la línea germinal del gen de la poliposis adenomatosa coli (APC) en el cromosoma 5q21. La alteración en el gen homólogo MUTY (MUTYH) también se ha atribuido a la poliposis, generalmente conocida como poliposis asociada a MUTYH (MAP). La FAP y la MAP se caracterizan por la aparición precoz de múltiples pólipos adenomatosos colorrectales, que provocan un alto riesgo de cáncer colorrectal (CCR) a lo largo de la vida y, en algunos pacientes, el desarrollo de manifestaciones extracolónicas. El diagnóstico endoscópico y el tratamiento quirúrgico representan estrategias fundamentales para prevenir la mortalidad por CCR. Además, el asesoramiento genético y la adherencia a los programas de vigilancia son fundamentales para estos pacientes y sus familias.

Evaluación clínica y endoscópica

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) se caracteriza por el desarrollo de múltiples pólipos adenomatosos por todo el colon, siendo la colonoscopia fundamental en el diagnóstico, mostrando más de 100 pólipos (Figura 1). Representa menos del 1% de todos los casos de

CCR y es el síndrome de poliposis gastrointestinal más común, con una incidencia de un caso por cada 10.000 individuos¹. Los pacientes con PAF conocida o con antecedentes familiares de PAF deben someterse a una evaluación endoscópica anual con sigmoidoscopia flexible o colonoscopia a partir de los 10 a 12 años hasta que esté indicada una colectomía alrededor de los 18 años.²⁻⁵

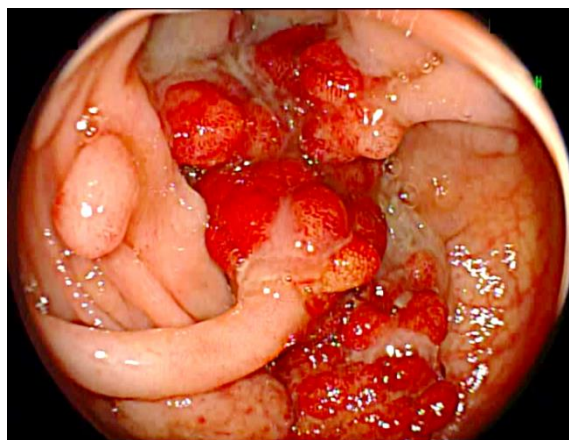


Figura 1. Colonoscopia con numerosos pólipos adenomatosos en el colon de un paciente con poliposis adenomatosa familiar.

Una buena anamnesis, con preguntas dirigidas no solo a los síntomas actuales, sino también a los antecedentes familiares detallados sobre cáncer, es fundamental para el correcto diagnóstico.

Los niños y adolescentes generalmente son asintomáticos, ya que es posible que los pólipos aún no sean tan grandes y numerosos. Cuando son sintomáticos, pueden tener anemia por deficiencia de hierro; alternancia del hábito intestinal con estreñimiento o diarrea; sensación de distensión abdominal; dolor abdominal; hemorragia gastrointestinal con hematoquecia o enterorragia; pérdida de peso; heces acintadas y fatiga.

En la FAP, rara vez se encuentran individuos asintomáticos a los 50 años². Se estima que a los 21 y 50 años, los pacientes desarrollarán CCR en un 7% y 95%, respectivamente.²⁻⁵

La poliposis adenomatosa familiar atenuada (AFAP) es una variante de la PAF con un curso más leve, caracterizado por un número de pólipos colorrectales entre 10 y 100, con una edad de aparición más tardía y frecuente distribución de pólipos en el colon derecho.

Estos pacientes también tienen un mayor riesgo de CCR (alrededor del 70%).

Se recomienda iniciar el cribado entre los 12 y los 14 años con un seguimiento anual o cada 2 años.

El tratamiento endoscópico mediante polipectomía de los adenomas colorrectales solo se recomienda en individuos con fenotipo atenuado y en aquellos que no requieran colectomía inmediata, siempre que exista una vigilancia de alta calidad.⁴

El momento ideal y el tipo de abordaje quirúrgico en pacientes con PAF / PAF debe discutirse y decidirse con un equipo multidisciplinario, considerando el sexo, el número de pólipos y la gravedad de la afectación rectal, antecedentes personales y familiares de enfermedad desmoide, ubicación de mutación, además de factores sociales, personales y educativos.

Cambios genéticos

Las mutaciones del gen APC se describieron por primera vez en 1991 como responsables de FAP, con un patrón de herencia autosómico dominante.^{6,7}

En 2002, se identificó otro gen de poliposis, el homólogo MUTY (MUTYH), en el que las mutaciones bialelicas causan un patrón de herencia autosómico recesivo, generalmente conocido como poliposis asociada a MUTYH (MAP).⁸

El gen APC se considera un gen supresor de tumores que se encuentra en el cromosoma 5q21 - q22. Presenta 15 exones, siendo el exón 15 individualmente más del 75% de la secuencia codificante, siendo el blanco más común de mutaciones germinales y somáticas.

El gen APC codifica una proteína de 2.843 aminoácidos (310 kDa) que juega un papel definitivo en la vía de señalización de Wnt.^{9,10}

La proteína APC actúa como supresora de tumores, regulando negativamente la oncoproteína β -catenina. La proteína APC promueve la ubiquitinación* y degradación de β -catenina; por tanto, en su ausencia, la β -catenina se acumula en el núcleo e interactúa con factores que regulan positivamente la transcripción de genes implicados en la entrada, proliferación, diferenciación, migración, apoptosis y progresión del ciclo celular.¹¹ Además, la APC estabiliza microtúbulos, lo que promueve la estabilidad cromosómica.¹²

La inactivación de APC puede provocar una segregación cromosómica defectuosa y una mitosis aberrante.

Las mutaciones de la línea germinal en el gen APC son responsables de la mayoría de los casos de FAP. Los individuos con mutación de la línea

germinal de APC desarrollan múltiples adenomas como resultado de la inactivación del alelo restante por mutaciones somáticas adicionales de APC o pérdida de heterocigosis (LOH) en este locus.⁹

Las mutaciones APC se encuentran en el 80% (IC del 95%: 71% - 87%) de las personas con más de 1,000 adenomas, 56% (IC del 95% 54% - 59%) en aquellos con 100-999 adenomas, 10% (IC del 95% 9% -11%) en aquellos con 20-99 adenomas y 5% (IC del 95% 4% -7%) en aquellos con 10-19 adenomas.¹³ Aunque la herencia de FAP es autosómica dominante, hasta el 25% de los pacientes con FAP son portadores de mutaciones de novo en la línea germinal.¹⁴

Hay varias mutaciones patogénicas en la línea germinal del gen APC. La mayoría representan mutaciones truncadas, siendo mutaciones sin sentido (28%), pequeñas inserciones (10%) o pequeñas eliminaciones (46%).¹⁵

Aunque son poco frecuentes, también hay mutaciones sin sentido (3%) y cambios graves (es decir, exclusiones y duplicaciones). único o multiexon) (13%).¹⁵

Las mutaciones de truncamiento sin sentido más comunes, son las mutaciones C > T. La mayoría de las mutaciones de la línea germinal en APC ocurren en la mitad 5 'del gen, lo que lleva a la eliminación de la mayoría, si no todas, de las repeticiones de 20 aminoácidos involucradas en la regulación de los niveles de β -catenina y repeticiones de SAMP (Ser-Ala-Met -Pro) involucrados en la conexión a la axina.^{16,17}

Aunque es poco común, más de 60 variantes de mutaciones sin sentido en la APC se describen como potencialmente patogénicas. Los reportados con mayor frecuencia son I 1307K y E 1317Q. La variante I 1307K, presente en el 6% de todos los individuos de ascendencia judía Ashkenazi,

conduce a un fenotipo de poliposis atenuado y conlleva un mayor riesgo (10% - 20%) durante la vida de desarrollar CCR.¹⁶ La variante Missense E1317Q también se asocia con un mayor riesgo de adenoma y CCR.¹⁸

También se encuentran mutaciones de alteración de empalme y grandes eliminaciones / duplicaciones. Los grandes cambios que afectan al promotor de la región codificadora representan hasta el 20% de las familias FAP.¹⁹⁻²⁰

Aunque la mayoría de las mutaciones de la línea germinal de APC son hereditarias, las mutaciones de novo y el mosaïcismo de la línea germinal pueden ocurrir en un paciente sin antecedentes familiares de la enfermedad, lo que representa entre el 11% y el 25% de todos los casos de PAF.²¹ La quinta parte de los casos vuelve a aparecer en forma de mosaico, afectando solo a un subconjunto de células del individuo afectado.²²

Los sitios de mutación más frecuentes en el gen APC (hotspots) se localizan en la parte 5 'del exón 15, en los codones 1.309 y 1.061, siendo responsables de aproximadamente el 17% y el 11% de todas las mutaciones APC en la línea germinal, respectivamente.

Debido a la acumulación de mutaciones de los codones 1250 a 1464, esta región se denomina región del grupo de mutaciones (MCR).²³

El tipo de mutación de la línea germinal en el gen APC determina la naturaleza del segundo cambio. Si la mutación de la línea germinal ocurre entre los codones 1.194 y 1.392, habrá una asociación con la pérdida alélica de APC como segundo evento.

Si la mutación de la línea germinal ocurre fuera de esta región, la segunda ubicación más probable es en el MCR.²⁴

Fenotipos:

FAP clásica y atenuada (AFAP)

Según el número de pólipos y la edad de aparición, en la FAP se describen dos fenotipos principales:

La PAF clásica se caracteriza por la presencia de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon y el recto. Durante la adolescencia, los pólipos suelen ser pequeños y se identifican en el recto y el sigmoides, aumentando de tamaño y número con el tiempo. Aproximadamente la mitad de los pacientes con PAF desarrollan adenomas a los 15 años y el 95% a los 35 años.²⁵

El CCR se produce inevitablemente a una edad más temprana (alrededor de los 35 a los 40 años) que la CCR esporádica.

La AFAP es una variante de la FAP con un curso más leve de la enfermedad, caracterizado por un número de pólipos entre 10 y 100, edad de inicio tardío, frecuente distribución de pólipos en el lado derecho y menor riesgo de CCR (hasta 70%)

asociados con APC pueden imitar MAP o incluso el desarrollo esporádico de pólipos.

El examen de varios miembros de la familia a menudo puede determinar el fenotipo. El tratamiento de la AFAP suele ser endoscópico, sin embargo, si esto no es posible, la cirugía se realiza de forma similar a la FAP clásica.

Manifestaciones extracolónicas: diagnóstico y seguimiento

En muchos pacientes con FAP están presentes manifestaciones extracolónicas, como pólipos gástricos y duodenales, tumores desmoides (DT), tumores cerebrales y tiroideos, osteomas, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE), dientes supernumerarios y quistes epidermoides.

Pólipos gastroduodenales

Las manifestaciones extracolónicas más frecuentes en pacientes con PAF son los pólipos gastroduodenales. Están ubicados en el estómago, el duodeno y en la región periampular. Los pólipos

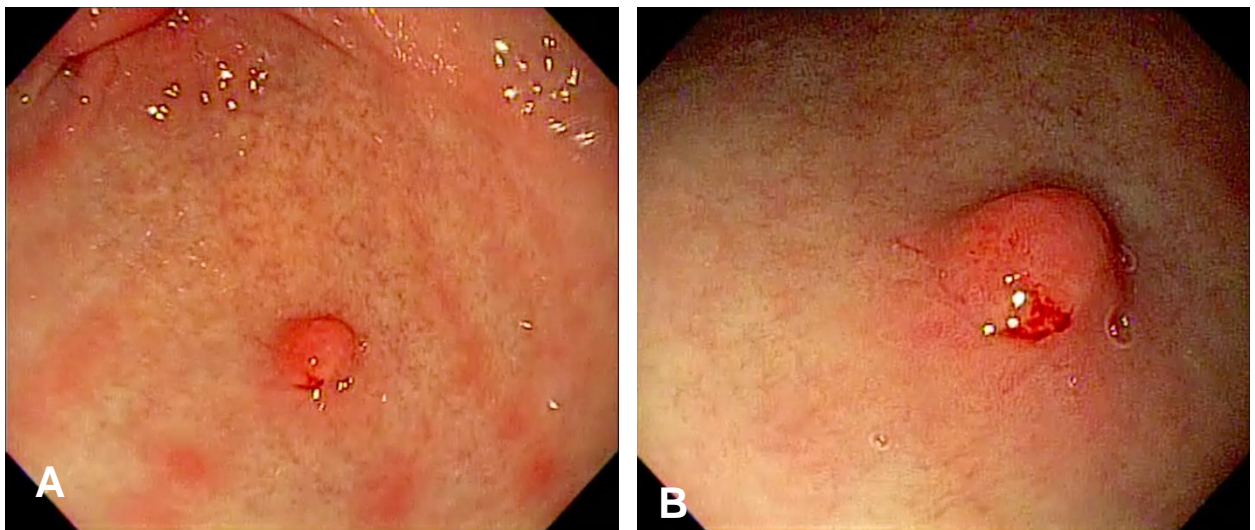


Figura 2A y B: Endoscopia digestiva alta que muestra un pólipo sésil adenomatoso en el antro gástrico de un paciente con poliposis adenomatosa familiar



Figura 3: Imagen endoscópica de pólipos adenomatosos en un bulbo duodenal de un paciente con poliposis adenomatosa familiar

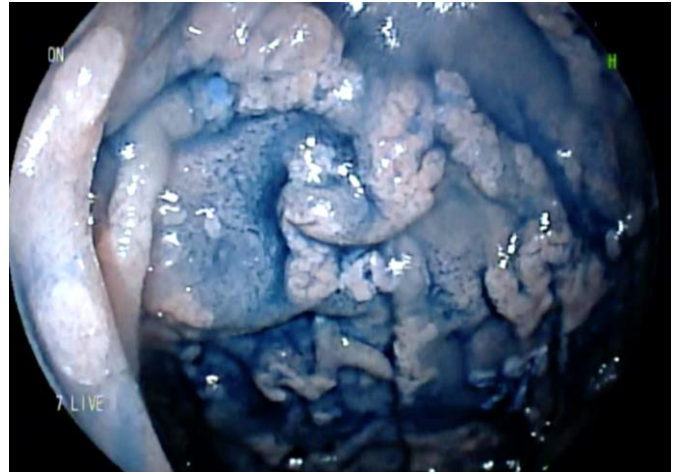


Figura 4: Cromoendoscopia con índigo-carmin realizando varios pólipos adenomatosos de la segunda porción duodenal en un paciente con poliposis adenomatosa familiar

gástricos son generalmente pólipos benignos de las glándulas del fondo (FGP) y ocurren en 20% a 84% de los pacientes con FAP. ²⁶ Aunque la FGP asociada con FAP se considera no neoplásica y no requiere intervención, se reportan casos de displasia de alto grado, carcinoma gástrico y de grado derivado de FGP en FAP. ²⁶

Los pólipos adenomatosos gástricos representan alrededor del 10% de los pólipos gástricos y, cuando ocurren, se localizan más comúnmente en

el antro (Figura 2). A pesar del potencial maligno de la FGP displásica y los adenomas, el carcinoma gástrico es raro en pacientes con PAF (incidencia <1%). ²⁶ La endoscopia digestiva alta está indicada entre los 20 y los 25 años de edad. Los pólipos con displasia de alto grado o degeneración maligna requieren resección endoscópica o quirúrgica. ²⁷

El duodeno es el segundo sitio más común de pólipos en pacientes con PAF (Figura 3), afectando



Figura 5: Imagen endoscópica de adenocarcinoma de papila duodenal en un paciente con poliposis adenomatosa familiar

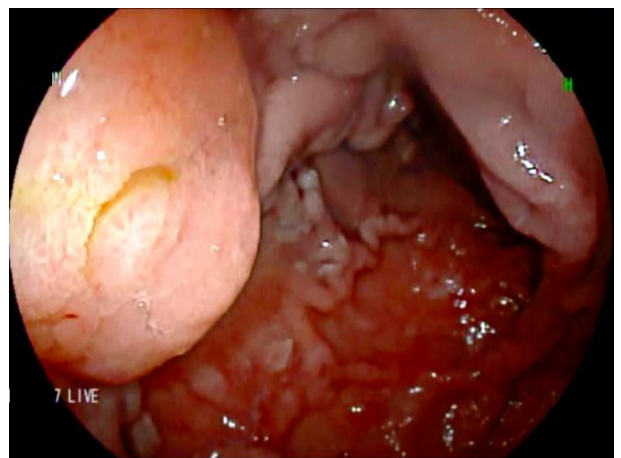


Figura 6: Enteroscopia de doble balón que muestra un pólipo adenomatoso del yeyuno proximal en un paciente con poliposis adenomatosa familiar

a menudo la segunda y tercera porción duodenal (Figura 4), especialmente la región periampular.^{28,29}

Los pacientes con PAF tienen un riesgo hasta 300 veces mayor que la población general de desarrollar adenocarcinoma ampular (Figura 5) y duodenal, con un riesgo de por vida del 5% al 10%.³⁰

La poliposis duodenal ocurre en el 90% de los pacientes con PAF y se puede clasificar mediante la clasificación de Spigelman según cuatro criterios (número de pólipos; tamaño de los pólipos; histología, es decir, si son tubulares, tubulovillosos o vilosos; y la presencia de displasia grado bajo o alto, tabla 1).³¹ El riesgo de desarrollar cáncer está relacionado con el grado de Spigelman, con un riesgo del 50% en el estadio IV. La periodicidad de la vigilancia endoscópica debe realizarse según el grado de Spigelman.^{32,33}

Tabla 1. Clasificación de Spigelman (31)

Puntuación	1	2	3
Número	1-4	5-20	>20
Tamaño (mm)	1-4	5-20	>10
Histología	Tubular	Tubuloviloso	Viloso
Displasia	Bajo grado	Alto grado	

Estadio: 0 = 0 puntos; I = 1-4 puntos; II = 5-6 puntos; III = 7-8 puntos; IV = 9-12 puntos

Las guías recomiendan los exámenes endoscópicos de la visión frontal y lateral como primeros enfoques en la vigilancia del duodeno proximal.³⁴ Para las lesiones en el intestino delgado más distal, es decir, duodeno distal, yeyuno e íleon, la investigación y vigilancia se realizan de manera segura a través de la cápsula endoscópica, incluso en pacientes sometidos a colectomías y a pesar de

la capacidad limitada para evaluar la ubicación precisa y tamaño exacto del pólipo.^{35,36}

En pacientes con poliposis duodenal avanzada, es decir, en pacientes con Spigelman III y IV, la enteroscopia asistida por balón (BEF) demuestra que los adenomas yeyunales son generalmente pequeños y se localizan en su porción más proximal³⁷⁻³⁹ (Figura 6).

Se han descrito pocos casos de adenocarcinoma yeyunal y la mayoría de los estudios revelan una relevancia clínica limitada de la poliposis yeyunal, incluso en pacientes con alto riesgo de enfermedad duodenal avanzada.^{40,41} Por lo tanto, en pacientes con Spigelman III y IV, el BEF debe indicarse individualmente caso por caso, debido a la posibilidad de confirmación histológica e intervención terapéutica.³⁸ La evaluación molecular puede identificar pacientes de alto riesgo para el desarrollo de neoplasias de yeyuno en pacientes con PAF.

El BEF está indicado para resecciones endoscópicas de lesiones de intestino delgado, con la siguiente estrategia: las lesiones menores de 5 mm se pueden extirpar con pinza de biopsia, las lesiones entre 5 y 20 mm deben someterse a mucosectomía y las lesiones mayores de 20 mm deben ser extirpadas mediante disección endoscópica de la submucosa.⁴¹ El BEF también es fundamental en la vigilancia de pacientes con FAP y anatomía alterada, para la investigación del segmento intestinal excluido del tránsito, como aquellos con reconstrucción en Y de Roux después del procedimiento de Whipple.⁴²

Manifestaciones extra intestinales

Las manifestaciones extraintestinales benignas y malignas son frecuentes en pacientes con PAF. El CHRPE es la manifestación más común y representa alrededor del 70% al 80% de los casos.

Se presenta como lesiones redondas u ovaladas en la retina, de gris a negro, pero sin causar ningún problema clínico.

Las lesiones subcutáneas, como los quistes epidermoides (50%) y los miomas, están presentes en el 25 al 50% de los casos. Otras manifestaciones benignas incluyen anomalías dentales (79% a 90%), osteomas (50% a 90%) y tumores desmoides (DT) (10% a 15%).

Las DT son neoplasias mesenquimatosas de crecimiento lento que se caracterizan por la ausencia de potencial metastásico, pero con un comportamiento local agresivo debido a su apariencia infiltrativa y alta tasa de recidiva local tras la resección. En comparación con la población general, los pacientes con PAF tienen aproximadamente 1.000 veces más probabilidades de desarrollar DT.⁴⁴ La mayoría de las DT afectan tanto a la pared abdominal como a la cavidad intraabdominal.

Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen cirugía abdominal previa, antecedentes familiares positivos para DT y la localización de la mutación en el gen APC. Aunque histológicamente benignos, representan una de las principales causas de muerte en pacientes con PAF por abdomen agudo obstructivo.⁴⁴

Las guías recomiendan la exploración física abdominal anual y las pruebas de imagen en individuos con antecedentes familiares de PAF y DT. El uso de imágenes de resonancia magnética puede determinar la relación con las estructuras adyacentes y la evidencia de invasión local.

Las neoplasias extracolónicas incluyen cáncer de tiroides (2% a 3%), adenocarcinomas mucinosos pancreáticos (1%), hepatoblastoma (1%) y tumores cerebrales (meduloblastoma en <1%).⁴³

El carcinoma papilar de tiroides es la tercera neoplasia maligna más común asociada con FAP (después del CCR y el cáncer de duodeno). El riesgo de por vida de desarrollar cáncer de tiroides es bajo y se estima en 2% a 3%, pero a una tasa de aproximadamente 160 veces mayor que la de la población general⁴³ preponderancia femenina (proporción de mujeres a hombres de 17: 1), y la edad promedio en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 27 años.⁴³

Aunque el cáncer de tiroides en la PAF puede ser multifocal y afectar los ganglios linfáticos regionales, el pronóstico es generalmente favorable. Las pruebas de detección de tiroides deben comenzar en la adolescencia, considerando una ecografía anual con posibilidad de punción por aspiración, además de una buena anamnesis con palpación de la glándula.

El hepatoblastoma es una neoplasia embrionaria que se presenta predominantemente en niños entre los 6 meses y los 3 años de edad, pero la edad en el momento del diagnóstico puede variar desde las etapas prenatales hasta los 16 años.

Aunque la combinación de quimioterapia y cirugía tiene éxito, se estima que el 25% de los pacientes no sobreviven a esta enfermedad. En los niños con alto riesgo, la detección incluye ultrasonido hepático y niveles de alfafetoproteína cada 3 a 6 meses.⁴⁵

La combinación de manifestaciones colorrectales y extracolónicas, como osteomas, anomalías dentales, quistes epidermoides y tumores de tejidos blandos se conoce como síndrome de Gardner, mientras que la asociación entre poliposis colorrectal y tumores del sistema nervioso central corresponde al síndrome de Turcot 1.⁴⁶

Asociación genotipo-fenotipo

Leppert et al., en 1990, sugirieron la existencia de un espectro de poliposis causada por mutaciones localizadas en diferentes regiones del gen APC.⁴⁷ Desde entonces, varios estudios han observado una asociación entre la manifestación clínica y la ubicación de la mutación de la línea germinal. En términos generales, el fenotipo clásico de más de 100 adenomas se asocia a mutaciones entre los codones 178 y 309 y entre los codones 409 y 1580, correspondientes a los exones 5 a 8, 9 a 14 y primera mitad del final del exón 15.⁹

Según la correlación genotipo-fenotipo, la FAP se puede clasificar en tres categorías. La poliposis agresiva (caracterizada por un inicio más temprano y un mayor número de pólipos) se asocia con mutaciones en los codones 1250 a 1464, especialmente en el codón 1309.

La AFAP se asocia generalmente con mutaciones en los extremos 5' (antes del codón 157) y 3' (después del codón 1595) del gen APC, y en la región de corte y empalme del exón 9 (codones 213-412). En FAP con fenotipo intermedio, las mutaciones se localizan en el resto del gen APC, particularmente en el extremo 5' entre los codones 157 y 1595 excluyendo el codón 1,309.^{9,23,48,49}

Las manifestaciones extracolónicas también se han asociado con mutaciones específicas en la APC, especialmente aquellas ubicadas más allá del codón 1.400. CHRPE está relacionado con mutaciones ubicadas entre los codones 311 y 1465, y la presencia de TD está relacionada con mutaciones en el extremo 3' del gen APC, generalmente entre los codones 1445 y 2011.

La presencia de pólipos gástricos y duodenales se relacionó con mutaciones en el extremo 3', antes del codón 1395, pero también en el exón 4 y los codones 564-1.493.²³

Casi el 95% de las mutaciones en pacientes con hepatoblastoma se localizan en la región 5' a través del gen APC entre los codones 141 y 1.751. Los tumores de tiroides se han relacionado con mutaciones entre los codones 140 y 1.309.^{23,25}

Aunque se observa una asociación genotipo-fenotipo, existe una variabilidad considerable entre individuos, incluso entre familiares, lo que sugiere la influencia de factores ambientales y / o el efecto de la modificación de genes.^{50,51}

Síndrome de MUTYH

Como se mencionó anteriormente, el cambio en el gen MUTYH es responsable de MAP, en el que las mutaciones bialélicas causan un patrón de herencia autosómico recesivo.⁸

Los pacientes con MAP tienen una gran variabilidad en las características clínicas, pero generalmente tienen un fenotipo de poliposis atenuada, con menos de 100 adenomas. Desarrollan CCR a una edad menor de 50 años.

Algunos pacientes desarrollan manifestaciones extracolónicas indistinguibles de las de los pacientes con PAF, con poliposis y adenocarcinoma duodenal, además de un mayor riesgo de neoplasia extraintestinal. El cribado colorrectal debe realizarse entre los 18 y los 20 años de edad y, si se encuentran adenomas, debe realizarse una colonoscopia anualmente. La endoscopia digestiva alta, tanto frontal como lateral, debe indicarse entre los 25 y 30 años y cada 5 años. Si se diagnostican adenomas, la frecuencia debe definirse según la clasificación de Spigelman.

El gen MUTYH se encuentra en el cromosoma 1p34.3-1p32.1 y contiene 16 exones que codifican una proteína de 535 aminoácidos.⁸ El gen MUTYH

codifica un miembro del sistema de reparación por escisión de bases (BER). Este sistema consta de tres enzimas (MUTYH, OGG1 y MTH1) que contribuyen a proteger las células contra los efectos mutagénicos del metabolismo aeróbico, específicamente la oxidación de una guanina, lo que lleva a la formación de 8-oxo-7,8-dihidro-2-^o-Deoxiguanosina (8-oxoG). MUTYH trabaja junto con MTH1 y OGG1 para prevenir mutaciones somáticas inducidas por 8-oxoG y su alta afinidad por la adenina en lugar de la citosina. Específicamente, MUTYH es responsable de eliminar las adeninas que no coinciden con 8-oxoG.^{52,53} En ausencia de una copia funcional de MUTYH debido a mutaciones bialélicas, cuando la incompatibilidad oxo-G está presente en el ADN, la transversión G: C a T: A ocurre en la siguiente ronda de replicación. Por esta razón, los G: C a T: A transversales somáticos en genes como APC o KRAS a menudo ocurren en adenomas y tumores asociados con MUTYH.

Una de estas transversiones en el gen KRAS (c.34G > T en el codón 12) se encuentra con frecuencia (64%) en pacientes con PAM CCR. Por lo tanto, se recomienda el análisis somático de KRAS como una prueba de preselección para identificar a los pacientes con CCR elegibles para las pruebas moleculares de la línea germinal MUTYH. Dado que los pacientes con MAP pueden tener adenomas convencionales, así como pólipos serrados (pólipos hiperplásicos, adenomas serrados sésiles), se ha sugerido la existencia de dos vías distintas, una que conduce a adenomas convencionales con mutaciones APC y / o KRAS, y una no vía APC que originan pólipos hiperplásicos y adenomas serrados sésiles con mutaciones en KRAS.^{54,55}

Asesoramiento genético

Las personas afectadas deben recibir asesoramiento genético para comprender la herencia genética y sus implicaciones. Esta información ayuda a evaluar los

posibles riesgos y tiene un impacto en la comprensión de la importancia de los programas de vigilancia. Comprender los pros y los contras de las pruebas genéticas puede tener un impacto psicológico y se debe abordar el aspecto de la confidencialidad. Una vez que se realiza el asesoramiento genético, si se detecta la mutación causal, se puede ofrecer un diagnóstico presintomático a los miembros de la familia.

Para el diagnóstico molecular se recomienda la secuenciación completa de los genes APC y MUTYH, además del panel de genes de síndromes hereditarios. La mitad de la adolescencia es el momento adecuado para las pruebas genéticas, cuando el diagnóstico comienza a adquirir importancia clínica en la prevención del cáncer.^{46,56}

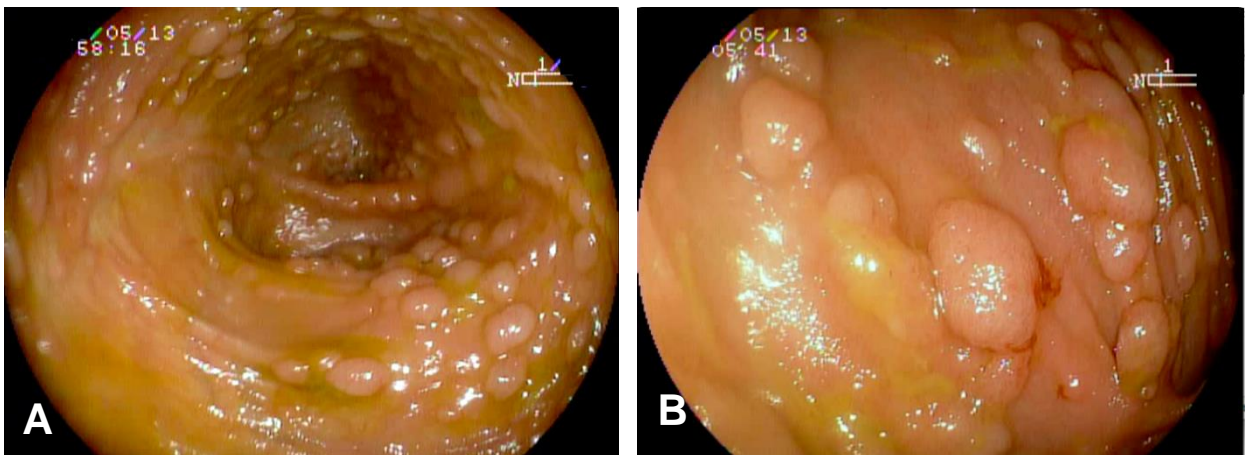
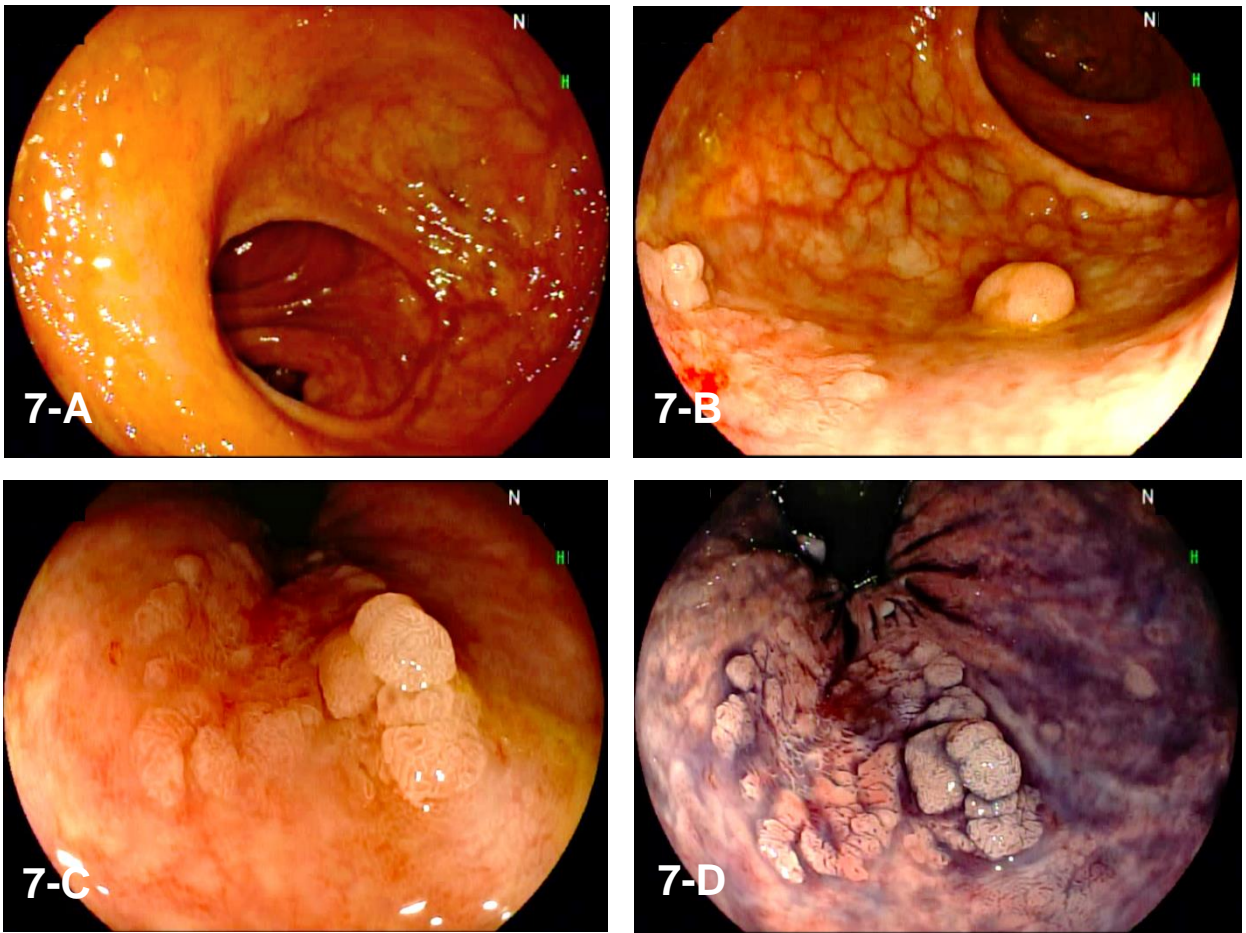
Colectomía y seguimiento

El tratamiento quirúrgico definitivo de la PAF consiste en colectomía con o sin proctectomía, incluyendo colectomía total con anastomosis ileorrectal, proctocolectomía total con ileostomía o proctocolectomía total con bolsa ileoanal.

La colectomía total es técnicamente más sencilla, pero requiere una vigilancia continua del recto remanente (Figura 7), ya que presenta un alto riesgo de desarrollar adenocarcinoma. Luego, la vigilancia endoscópica debe realizarse cada seis meses, ya que el riesgo de desarrollar cáncer de recto alcanza casi el 30% a los 50 años.

Los candidatos para la preservación rectal incluyen aquellos con una pequeña cantidad de pólipos en este segmento y sin evidencia de neoplasia rectal en el momento de la resección.

La proctocolectomía total implica extirpar el colon y el recto con la creación de una ileostomía o bolsa ileoanal. Tal técnica puede resultar en un aumento



Figuras 8 A y B - Desarrollo de adenomas en íleon tras proctocolectomía.

de las tasas de infertilidad en hombres y mujeres, así como en disfunción urinaria. Aunque no hay diferencia en la incontinencia, hay un aumento en la urgencia de defecar con bolsa ileoanal. 57,58,59

Cabe señalar que, incluso después de la proctocolectomía, existe el riesgo de desarrollar adenomas en el íleon (Figura 8) y la zona de transición anal, pero con un bajo riesgo acumulativo de neoplasia. En cualquier caso, la vigilancia endoscópica con posible resección debe formar parte del seguimiento. 60,61

Los pacientes con PAF no colectomizada tienen una esperanza de vida corta, con una mortalidad alrededor de la 4ª década de la vida; ya, los que se someten a colectomía tienen mayor supervivencia. Con la edad, el riesgo de desarrollar cáncer no colorrectal también aumenta significativamente, siendo las causas más comunes de muerte las resultantes de DT y adenocarcinoma duodenal o ampular, lo que hace que la vigilancia sea imprescindible para la supervivencia.

Conclusión

Varios son los cambios genéticos involucrados en PAF y MAP. Sin embargo, a pesar de la gravedad de la enfermedad, la vigilancia, el diagnóstico precoz y el tratamiento profiláctico promueven un mejor pronóstico y calidad de vida.

* La **ubiquitina** (o **ubiquitina**) es una pequeña proteína reguladora que ha sido encontrada en la mayoría de los tejidos de los organismos eucariotas. Una de sus muchas funciones es dirigir el reciclaje de proteínas. La ubiquitina puede asociarse a proteínas y marcarlas para su destrucción.

REFERENCIAS:

1. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):385–98.
2. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223–62.
3. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2020;91(5):963–982.e2.
4. Van Leerdam ME, Roos VH, Van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2019;51(9):877–95.
5. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020 Mar;69(3):411–44.
6. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science.* 1991; 253(5020):665–9.
7. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell.* 1991; 66(3):589–600.
8. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T: a mutation in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002; 30(2):227–32.
9. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet.* 2001; 10(7):721–33.
10. Lipton L, Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer.* 2006; 5(3):221–6.
11. Sieber OM, Tomlinson IP, Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor – genetics, function and disease. *Mol Med Today.* 2000; 6(12):462–9.
12. Zumbunn J, Kinoshita K, Hyman AA, Nathke IS. Binding of the adenomatous polyposis coli protein to microtubules increases microtubule stability and is regulated by GSK3 beta phosphorylation. *Curr Biol.* 2001; 11(1):44–9.
13. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the

- majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet.* 2007; 71(5):427–33.
14. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, Group EGW. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013; 24(Suppl 6):vi73–vi80.
 15. Hegde M, Ferber M, Mao R, Samowitz W, Ganguly A, Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med.* 2014;16(1):101–16.
 16. Heinen CD. Genotype to phenotype: analyzing the effects of inherited mutations in colorectal cancer families. *Mutat Res.* 2010; 693(1–2):32–45.
 17. Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene.* 2006; 25(57):7531–7.
 18. Popat S, Stone J, Coleman G, et al. Prevalence of the APC E1317Q variant in colorectal cancer patients. *Cancer Lett.* 2000; 149(1–2):203–6.
 19. Aretz S, Uhlhaas S, Sun Y, et al. Familial adenomatous polyposis: aberrant splicing due to missense or silent mutations in the APC gene. *Hum Mutat.* 2004; 24(5):370–80.
 20. Snow AK, Tuohy TM, Sargent NR, Smith LJ, Burt RW, Neklason DW. APC promoter 1B deletion in seven American families with familial adenomatous polyposis. *Clin Genet.* 2015; 88(4):360–5.
 21. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12(1):52–8.
 22. Necker J, Kovac M, Attenhofer M, Reichlin B, Heinimann K. Detection of APC germ line mosaicism in patients with de novo familial adenomatous polyposis: a plea for the protein truncation test. *J Med Genet.* 2011; 48(8):526–9.
 23. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007; 61(2):153–61.
 24. Lamlum H, Ilyas M, Rowan A, et al. The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's 'two-hit' hypothesis. *Nat Med.* 1999; 5(9):1071–5.
 25. Carballal S, Leoz M-L, Moreira L, Ocaña T, Balaguer F. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Colorectal Cancer.* 2014; 3(1):1–20.
 26. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6(2):180–5.
 27. Straub SF, Drage MG, Gonzalez RS. Comparison of dysplastic fundic gland polyps in patients with and without familial adenomatous polyposis. *Histopathology.* 2018; 72(7):1172–9.
 28. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, et al. the DAF Study Group. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2004; 53(3):381–6.
 29. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10-year prospective study. *Gut.* 2002; 50(5):636–41.
 30. Sanchez-Mete L, Stigliano V. Update on small bowel surveillance in hereditary colorectal cancer syndromes. *Tumori.* 2019; 105(1):12–21.
 31. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1989; 2(8666):783–5.
 32. Koornstra JJ. Small bowel endoscopy in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(3):359–68.
 33. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol.* 2004; 22(3):493–8.
 34. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47(4):352–76.
 35. Iaquinto G, Fornasarig M, Quaiá M, et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67(1):61–7.
 36. Matsumoto M, Nakajima T, Kakugawa Y, et al. Surveillance using capsule endoscopy is safe in post-colectomy patients with familial adenomatous polyposis: a prospective Japanese study. *Fam Cancer.* 2016; 15(1):75–83.
 37. Matsumoto T, Esaki M, Yanaru-Fujisawa R, et al. Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008; 68(5):911–9.
 38. Sulbaran M, Campos FG, Ribeiro U, Jr., et al. Risk factors for advanced duodenal and ampullary adenomatosis in familial adenomatous polyposis: a prospective, single-center study. *Endosc Int Open.* 2018; 6(5):E531–E540.

39. Campos FG, Martínez CAR, Sulbaran M, et al. Upper Gastrointestinal Neoplasia in Familial Adenomatous Polyposis: Prevalence, Endoscopic Features and Management. *J Gastrointest Oncol*. 2019; 10(4):734-44.
40. Ruys AT et al. Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:731-3.
41. Alderlieste YA, Rauws EA, Mathus-Vliegen EM, et al. Prospective enteroscopic evaluation of jejunal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and advanced duodenal polyposis. *Fam Cancer*. 2013; 12(1):51-6.
42. Langers AM, De Vos tot Nederveen Cappel WH, Veenendaal RA, et al. Double balloon endoscopy for detection of small-bowel adenomas in familial adenomatous polyposis after pancreaticoduodenectomy according to Whipple. *Endoscopy*. 2008; 40(9):773-4.
43. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(9):2439-50.
44. Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer*. 2006; 5(3):275-85. Discussion 287-78.
45. Kanth P, Grimmitt J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017 Oct; 112(10):1509-25.
46. Leoz ML, Carballal S, Ocaña T, Balaguer F. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2015; 8:95-107.
47. Leppert M, Burt R, Hughes JP, et al. Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 1990; 322(13):904-8.
48. Torrezan GT, da Silva FC, Santos EM, 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; 8:54.
49. Newton KF, Mallinson EK, Bowen J, et al. Genotype-phenotype correlation in colorectal polyposis. *Clin Genet*. 2012; 81(6):521-31.
50. Grandval P, Blayau M, Buisine MP, et al. The UMD-APC database, a model of nation-wide knowledge base: update with data from 3,581 variations. *Hum Mutat*. 2014; 35(5):532-6.
51. Crabtree MD, Fletcher C, Churchman M, et al. Analysis of candidate modifier loci for the severity of colonic familial adenomatous polyposis, with evidence for the importance of the N-acetyl transferases. *Gut*. 2004; 53(2):271-6.
52. Yamaguchi S, Ogata H, Katsumata D, et al. MUTYH-associated colorectal cancer and adenomatous polyposis. *Surg Today*. 2014; 44(4):593-600.
53. Lipton L, Halford SE, Johnson V, et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res*. 2003; 63(22):7595-9.
54. Boparai KS, Dekker E, Van Eeden S, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2008; 135(6):2014-8.
55. Castells A. MYH-associated polyposis: adenomas and hyperplastic polyps, partners in crime? *Gastroenterology*. 2008; 135(6):1857-9.
56. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1996; 348(9025):433-5.
57. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP) *Gut*. 2008; 57(5):704-13.
58. Aihara H, Kumar N, Thompson CC. Diagnosis, surveillance, and treatment strategies for familial adenomatous polyposis: rationale and update. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(3):255-62.
59. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg*. 2013; 257(4):679-85.
60. Campos FG, Imperiale AR, Seid VE, et al. Rectal and Pouch Recurrences After Surgical Treatment for Familial Adenomatous Polyposis. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jan 3;13(1):129.
61. Tajika M, Nakamura T, Nakahara O, Kawai H, Komori K, Hirai T, et al. Prevalence of Adenomas and Carcinomas in the Ileal Pouch After Proctocolectomy in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul 31;13(7):1266-73.

Thomas J. Mcgarrity

Sanam D Razeghi

Asadur J Tcheckmediyan Balian

Traducción español: Luciano A. Ferreira Bicalho

portugués: Roseane Bicalho Assis

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha producido un avance progresivo en la comprensión del cáncer gastrointestinal hereditario. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Lynch son las enfermedades más comunes y representan el 3% de todos los diagnósticos de cáncer de colon. El PAF está causado por una mutación de la línea germinal en el gen de la poliposis adenomatosa (APC), mientras que el síndrome de Lynch está causado por la mutación en uno de los genes de reparación de errores de apareamiento (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 y EPCAM).

Los trastornos de la poliposis adenomatosa, como el PAF, son parte de un grupo más grande de síndromes de poliposis, cada uno caracterizado por su tipo de pólipo dominante. Incluyen síndromes de poliposis adenomatosa, serrada, hamartomatosa y mixta. Los síndromes de poliposis hamartomatosa (SPH) se caracterizan por el crecimiento excesivo de células nativas de un área determinada, como las de origen mesenquimatoso, estromal, endodérmico o ectodérmico. Actualmente, se ha establecido que estos síndromes se asocian con un mayor riesgo de cáncer

gastrointestinal, además de otros cánceres fuera del tracto gastrointestinal ¹.

La SPH es responsable de <0,1% de los cánceres de colon ^{1,2,3,4} (Figura 1). Su identificación para los individuos afectados, sin embargo, es vital, dada su herencia autosómica dominante y los riesgos asociados de malignidad, significativamente incrementados, tanto intestinales como extra-intestinales. Además, la alteración genética responsable de estos síndromes raros proporciona información sobre la patogenia de las neoplasias malignas comunes. Es importante reconocer que muchas personas afectadas no tienen antecedentes familiares, ya que las mutaciones “de novo” son responsables de aproximadamente el 25% de los casos.

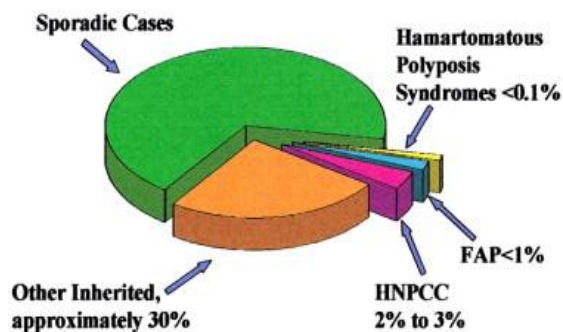


Figure 1: Cáncer de colon hereditario de Burt et al

Los SPH que se han identificado incluyen el síndrome de poliposis juvenil (JPS - *juvenile polyposis syndrome*), el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS - *Peutz-Jeghers Syndrome*), el síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS, que incluye la enfermedad Síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, síndrome de Proteus relacionado con PTEN y similar al síndrome de Proteus) y síndrome de poliposis hereditaria mixta. El síndrome del nevo de células basales, la neurofibromatosis 1 y el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) 2B también se consideran síndromes de poliposis hamartomatosa, pero no se abordarán en esta revisión específica. En esta revisión abordaremos el síndrome de poliposis mixta, ya que los individuos afectados por él pueden presentar pólipos hamartomatosos.

Todos los SPH son disturbios hereditarios autosómicos dominantes, aunque a menudo se presentan sin antecedentes familiares claros de esta enfermedad. Históricamente, el diagnóstico a menudo se basaba en una evaluación clínica del fenotipo. Más recientemente, sin embargo, se han identificado mutaciones de genes patógenos en cada trastorno (Tabla 1). Cada vez más, la identificación del gen responsable impulsa nuestra comprensión de estos síndromes heredados.

En este capítulo revisaremos la presentación clínica y los criterios diagnósticos, las pautas de vigilancia y los cambios genéticos patogénicos asociados, para cada uno de los síndromes de poliposis hamartomatosa. La atención se centrará en la

relevancia de estos trastornos para el gastroenterólogo.

Síndrome de poliposis juvenil

El síndrome de poliposis juvenil (JPS) es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada entre 1: 16.000 y 1: 100.000. Es el más común de los síndromes de poliposis hamartomatosa y se sugiere por la presencia de pólipos juveniles característicos en todo el tracto gastrointestinal. Estos hamartomas presentan un epitelio normal, un infiltrado inflamatorio y una superficie lisa, con glándulas quísticas dilatadas y llenas de moco en la lámina propia. Los hallazgos típicos de los adenomas y la presencia de fibras musculares, como se observa en otros tipos de pólipos, no se observan en los pólipos juveniles.

Genética de JPS

Se han identificado dos genes en asociación con el desarrollo de JPS: 1) BMPR1A y 2) SMAD4. El gen BMPR1A se encontró en el 28% de los individuos con SPJ y el gen SMAD4 se identificó en el 27% de los individuos ^{5, 6, 7, 8}.

Las correlaciones genotipo-fenotipo se consideran débiles. Hay algunos miembros de familias con JPS que tienen pocos pólipos, mientras que otros en la misma familia tienen más de 100 pólipos presentes. Hay algunas correlaciones que se han identificado. Aquellos con JPS y la variante patógena SMAD4 tienen más probabilidades de tener antecedentes de

Síndrome	Mutación genética asociada
Síndrome de Poliposis Juvenil (JPS)	SMAD4 (SMAD4) 18q21.1 BMPR1A 10q22.3
Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS)	STK11 (LKB1) 19p13.3
PTEN – Síndrome de tumor hamartoma	PTEN 10q23.31
Síndrome de polipose hereditaria mixta	HMPs/CRAC1 15q13-q14

Tabla 1: Genética de los síndromes de poliposis hamartomatosa (adaptado de Schreiber et al) ³².

pólipos gastrointestinales superiores (GI) que aquellos con la variante *BMPR1A*, o aquellos que no tienen una variante conocida. Esta variante se asocia con una poliposis gástrica más significativa y el consiguiente riesgo de cáncer gástrico. Además, los individuos con una variante patogénica de *SMAD4* o *BMPR1A* tienen más probabilidades de tener más de 10 pólipos GI inferiores y antecedentes familiares de cáncer GI, que aquellos sin una variante patogénica clara.

Presentación clínica de JPS

El diagnóstico de JPS se realiza si se presenta alguna de las siguientes características clínicas:

1. Más de cinco pólipos juveniles del colon o recto;
2. Varios pólipos juveniles del tracto GI superior e inferior,
3. Cualquier cantidad de pólipos juveniles y antecedentes familiares de poliposis juvenil;
4. Identificación de la variante patogénica en los genes *BMPR1A* y *SMAD4*.

Hay cuatro subtipos clínicos de JPS, que incluyen:

1. poliposis infantil juvenil,
2. poliposis juvenil generalizada,
3. poliposis coli juvenil y
4. síndrome de JPS -HHT (telangiectasia hemorrágica hereditaria).

La poliposis infantil juvenil es la forma más grave de JPS e indica los peores resultados cuando se asocia con enteropatía perdedora de proteínas. La poliposis juvenil generalizada se refiere a la presencia de pólipos en el tracto GI superior e inferior. La poliposis de coli juvenil se caracteriza por pólipos solo en el colon. El síndrome de JPS -HHT se explicará por separado a continuación.

La mayoría de los pólipos juveniles (Figura 2) no son cancerosos, aunque puede ocurrir una degeneración maligna. El riesgo estimado de por

vida de desarrollar cáncer GI en familias con JPS varía del 9% al 50% ^{5, 9, 10}. La mayoría de los cánceres son de colon, mientras que otros cánceres notificados ocurren en el estómago, el tracto gastrointestinal superior y el páncreas. La incidencia de cáncer colorrectal es del 17 al 22% a los 35 años y del 68% a los 60; la edad promedio de diagnóstico es de 42 años. En aquellas personas que tienen pólipos gástricos, la incidencia de cáncer gástrico es del 21% ¹⁰.



Figura 2 - Vista macroscópica del colon después de colectomía abdominal total en un paciente con Síndrome de Poliposis juvenil. de Schreibman et al.

Existe una variación en la presentación clínica de las personas con JPS. En algunos, puede ser clínicamente silencioso. Sin embargo, las características clínicas, cuando están presentes, incluyen anemia y sangrado rectal, como resultado de la descamación de los pólipos o su epitelio superficial durante el paso de las heces. Como se mencionó anteriormente, cuando se desarrollan pólipos juveniles en la infancia, puede haber una asociación con varias complicaciones, que incluyen hipoproteïnemia, enteropatía perdedora de proteínas, diarrea, anemia, anasarca y retraso del crecimiento. El 15% de los pacientes con JPS tiene otras anomalías, que incluyen: mala rotación intestinal, anomalías cardíacas o cerebrales, paladar

hendido, polidactilia y anomalías del tracto genitourinario.

Síndrome de superposición de JPS / HHT

La JPS también puede ocurrir con telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) como una entidad combinada del síndrome JPS -HHT. La mayoría de las personas con JPS asociado con la mutación SMAD4 tienen al menos una característica clínica de HHT ^{11, 12, 13}. El diagnóstico de HHT se basa en los criterios de diagnóstico de Curazao (**Tabla 2**).

El síndrome de superposición JPS-HHT se ha informado en el 22% de los pacientes con JPS debido a la mutación SMAD4 ⁶. Más recientemente, O'Malley et al determinaron, en una cohorte de 41 familias con JPS, que casi todos los pacientes SMAD4 con poliposis los jóvenes tienen síndrome de superposición ¹¹. Estos individuos tienen hallazgos característicos de poliposis juvenil además de HHT, que incluyen epistaxis, telangiectasias, malformaciones arteriovenosas y dedos en baquetas de tambor, además de hallazgos adicionales, que incluyen: anemia, migraña, disfunción de la válvula mitral e intolerancia al ejercicio.

De las complicaciones que pueden estar presentes, la enfermedad de la aorta torácica puede influir particularmente en la morbilidad y mortalidad en este grupo. Estas complicaciones específicas incluyen dilatación de la raíz aórtica, aneurisma y disección de la aorta.

Como tal, la presencia de HHT en individuos con SPJ se consideró clínicamente relevante, con el potencial de complicaciones significativas. Las personas afectadas deben someterse a una vigilancia estándar relacionada con JPS, además de monitorear las complicaciones relacionadas con HHT, incluida la evaluación periódica de la aorta.

La HHT sola se ha asociado con variantes de endoglin y ALK1. El síndrome cruzado JPS / HHT se asocia solo con variantes patogénicas SMAD4, que se encuentran principalmente dentro del dominio MH2, aunque también pueden estar involucrados otros dominios. Gallione et al estudiaron una cohorte de 12 pacientes con superposición de JPS / HHT. Encontraron que las variantes patogénicas SMAD4, en otros dominios, también se consideran indicativas de un paciente con SPJ en riesgo de manifestaciones de HHT y un paciente de HHT en riesgo de cáncer gastrointestinal de inicio temprano ¹⁵. Concluyeron

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE CURAZAO para la telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT, síndrome de Rendu-Osler-Weber)
1- Epistaxis: hemorragia nasal espontánea recurrente
2- Telangiectasias: múltiples, en localizaciones características (labios, cavidad bucal, dedos, nariz)
3- Lesiones viscerales como: telangiectasia gastrointestinal (con o sin sangrado), malformación arteriovenosa pulmonar (MAV), MAV hepática, MAV cerebral, MAV espinal
4- Antecedentes familiares: un familiar de primer grado con HHT según estos criterios
Diagnóstico de HHT: Definido 3 criterios actuales: Posible o sospechoso: existen 2 criterios Improbable: <2 criterios están presentes

Tabla 2: Criterios de diagnóstico de HHT (adaptado de Shovlin et al)

que un individuo con una prueba positiva para cualquier mutación SMAD4, debe considerarse en riesgo de síndrome combinado JPS -HHT y se recomienda una vigilancia adecuada.

Tratamiento, prevención y vigilancia

La vigilancia más vital que se debe realizar en esta población de pacientes es la colonoscopia de rutina con polipectomía, que puede reducir la morbilidad al reducir el riesgo de cáncer, hemorragia u obstrucción. Puede ser necesaria una intervención quirúrgica, al menos con resección parcial del colon o del estómago, si hay una gran cantidad de pólipos.

Es importante señalar que el riesgo de tumores de intestino delgado y páncreas es raro e indefinido y, por lo tanto, no se han hecho recomendaciones para el cribado y la vigilancia¹⁶.

En aquellos pacientes que se someten a resección quirúrgica, independientemente del tipo de intervención quirúrgica realizada, es necesario un seguimiento endoscópico, debido a las altas tasas de pólipos recurrentes en recto y bolsa ¹⁷.

Se recomienda para aquellos pacientes con la mutación en el gen SMAD4 o variante BMPR1A, aquellos con diagnóstico clínico de JPS, o aquellos con antecedentes familiares de JPS que no hayan sido sometidos a pruebas genéticas concluyentes ^{9, 16}:

1. Monitorear la evidencia de signos preocupantes (es decir, anemia) o síntomas (es decir, sangrado rectal, dolor abdominal, cambios en los hábitos intestinales) que requieren evaluación endoscópica.
2. La endoscopia digestiva alta y la colonoscopia deben iniciarse a los 15 años de edad o cuando aparezcan signos o síntomas preocupantes, lo que ocurra primero.

- a. Si la prueba es negativa, la detección debe repetirse cada 2-3 años;
- b. Si se identifican uno o varios pólipos, deben extirparse y la endoscopia debe repetirse anualmente;
- c. Si se identifican muchos pólipos, se debe considerar la intervención quirúrgica, seguida de una vigilancia anual en la fase posoperatoria;

3. En aquellos con síndrome de JPS / HHT o en aquellos con variantes patogénicas de SMAD4, se recomienda el cribado de lesiones vasculares asociadas con HHT, a partir de los 6 meses de edad.

Anteriormente, se recomendaba el cribado preventivo para personas en riesgo de JPS, sin embargo, actualmente, si la prueba genética molecular es negativa, se vuelve innecesaria. Por lo tanto, los miembros de la familia de los pacientes con SPJ que no tienen la variante patógena específica de la familia pueden cribarse como se recomienda en la población general ¹⁸.

En familias que no tienen una mutación genética específica, sería razonable considerar el reemplazo por endoscopia cada 5 años, a partir de los 20 años y el cribado cada 10 años a partir de los 40 años, si no se identifica ningún pólipo ¹⁶.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) es un trastorno de poliposis hamartomatosa que se asocia con hiperpigmentación mucocutánea y poliposis gastrointestinal. La prevalencia es de aproximadamente 1 en 200.000. Los pólipos observados en PJS tienen una morfología que consiste en mucosa con haces de músculo liso que conducen a una “arborización” característica, que demuestra la apariencia clásica de árbol ramificado ¹⁹. Los pólipos hamartomatosos más grandes pueden incluir focos de cambios adenomatosos ²⁰.

Es de destacar que la patología de pólipos distintiva que se observa en PJS no es necesariamente un diagnóstico del síndrome. Varios estudios han reportado casos de pacientes con pólipos solitarios tipo Peutz-Jeghers²¹⁻²⁴. Como tal, los individuos de la población general pueden tener este pólipo presente, aunque un pólipo solitario tipo Peutz-Jeghers no arroja el diagnóstico, que se abordará más adelante.

Genética de PJS

PJS es una condición autosómica dominante que se asocia con una variante patogénica heterocigótica en las pruebas genéticas moleculares STK11.

Los hallazgos de las correlaciones genotipo-fenotipo no son claros y varían en conflicto en PJS. En un estudio de 297 individuos afectados por PJS, el tipo y el sitio de la variante patógena STK11 no afectó el riesgo de cáncer²⁵. Amos et al determinaron que aquellos con variantes patógenas de STK11 que tenían truncamiento prematuro condujeron a una edad inicial de desarrollo de pólipos equivalente a aquellos sin la variante patógena STK11. Aquellos con variantes sin sentido (VUS – variant of uncertain significance) tenían síntomas de aparición tardía.

El gen involucrado en PJS también proporciona posibles dianas terapéuticas para reducir el desarrollo de pólipos GI. STK11 codifica la quinasa hepática supresora de tumores B1 (LKB1), y las mutaciones de la línea germinal en STK11 conducen al desarrollo de pólipos gastrointestinales. Poffenberger et al informaron que la delección de STK11 en células T de ratones fue suficiente para promover el desarrollo de pólipos GI²⁶. Una indicación de que las células T, IL-6 o STAT3, señal de crecimiento reducido de pólipos, sugiere que una inflamación dirigida por LKB1 impacta directamente en el desarrollo del pólipo, a través de la regulación del proceso

inflamatorio. Por tanto, este puede ser un objetivo terapéutico potencial en el futuro.

Presentación clínica

El diagnóstico de PJS se establece con lo siguiente en base a las guías de consenso europeas²⁷:

1. Dos o más pólipos hamartomatosos tipo PJS confirmados histológicamente;
2. Cualquier cantidad de pólipos tipo PJS en una persona que tiene antecedentes familiares de PJS en al menos 1 pariente cercano;
3. Pigmentación mucocutánea característica en individuos con antecedentes familiares de SPJ en al menos 1 familiar cercano;
4. Cualquier cantidad de pólipos tipo PJS en un individuo que tiene pigmentación mucocutánea característica.

El diagnóstico también se establece con la identificación de la variante patogénica en STK11 mediante pruebas genéticas moleculares, con base en las directrices de la Clínica Mayo²⁸.

A diferencia de JPS, donde los pólipos se presentan principalmente en el colon, los pólipos en PJS son más comunes en el intestino delgado, pero también ocurren en el estómago y el colon. Dentro del intestino delgado, los pólipos se encuentran con mayor frecuencia en el yeyuno, seguidos posteriormente por el íleon y el duodeno²⁹. También se han informado pólipos fuera del tracto gastrointestinal, incluida la pelvis renal, la vejiga urinaria, los uréteres, los pulmones, las fosas nasales y la vesícula biliar.²⁹

Existe una amplia variación en la edad a la que se desarrollan los pólipos en el PJS. La edad media en el momento de la identificación de los primeros pólipos es alrededor de los 11 años³⁰, aunque algunos niños desarrollan síntomas notablemente

en los primeros años de vida. En una serie, Hinds et al encontraron que el 68% de los niños afectados se sometieron a laparotomía a los 18 años y que el 30% de los pacientes con PJS se sometieron a laparotomía a los 10 años³¹. Amos et al informaron que la edad promedio para la primera polipectomía tenía 13 años y los síntomas gastrointestinales comenzaron a los 10 años^{30, 31}. Estos hallazgos llevaron a recomendaciones para considerar comenzar la vigilancia a una edad más temprana en un intento de prevenir el desarrollo de neoplasias y complicaciones.

En particular, parece haber una variabilidad interfamiliar significativa en la edad a la que se desarrollan los pólipos, lo que sugiere que los patrones familiares pueden ser una pista de la edad a la que se desarrollan los pólipos en la descendencia.

Los pólipos dentro del tracto gastrointestinal pueden provocar complicaciones, que incluyen obstrucción intestinal, prolapso rectal y / o hemorragia gastrointestinal grave.

Las manifestaciones extra-intestinales del PJS a menudo preceden a las manifestaciones GI, se

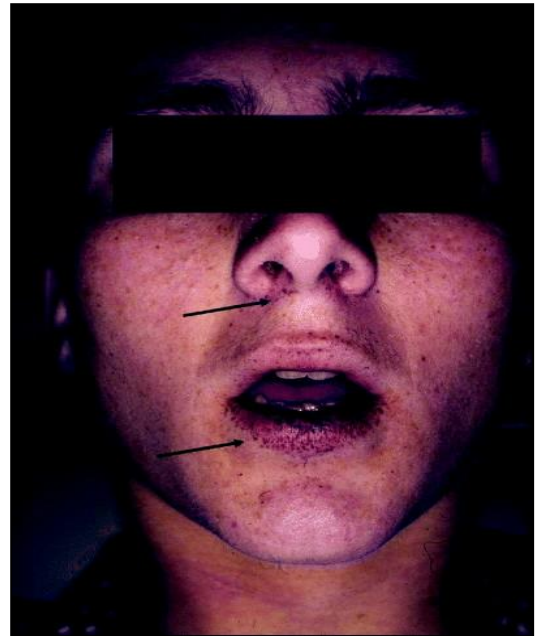


Figura 3 - Paciente con PJS que presenta máculas marrón oscuro alrededor de las fosas nasales y la boca de Schreiber et al.

desarrollan entre el nacimiento y la niñez y se caracterizan por hiperpigmentación mucocutánea, también conocida en la literatura como máculas melanocíticas. Este último incluye el desarrollo de máculas de color azul oscuro a marrón oscuro alrededor de la boca, ojos, fosas nasales, región

Cáncer	Riesgo en la población general	Riesgo en PJS	PJS Edad media al diagnóstico
Colorrectal	5%	39%	42-46 años
Estómago	<1%	29%	30-40 años
Intestino delgado	<1%	13%	37-42 años
Mamá	12.4%	32-54%	37-59 años
Ovario (la mayoría SCTAT)	1.6%	21%	28 años
Cuello uterino	<1%	10%	34-40 años
Útero	2.7%	9%	43 años
Páncreas	1.5%	11-36%	41-52 años
Testículo (células tumorales de Sertoli)	<1%	9%	6-9 años
Pulmón	6.9%	7-17%	47 años

* SCTAT: *Sex cord tumor with annular tubules* (Tumor del cordón sexual con túbulos anulares)

Tabla 3: Riesgo acumulativo de cánceres en el síndrome de Peutz-Jeghers (adaptado de Syngal et al).

perianal y mucosa bucal (Figura 3). Las máculas hiperpigmentadas se encuentran a menudo en los dedos. Estas lesiones pueden eventualmente desaparecer con la edad, a menudo en la pubertad o en la edad adulta ³². Histológicamente, hay un aumento de melanocitos en la unión epidérmica-dérmica. Las máculas melanocíticas no se asocian por sí mismas con un aumento del riesgo de malignidad ²⁹.

La poliposis nasal también es una manifestación extraintestinal distinta en PJS. En la descripción inicial de Peutz de 1921 de siete miembros de la familia seguidos durante tres generaciones, cuatro tenían poliposis nasal ³³. En un informe reciente ³⁴, ocho de los cincuenta y un pacientes holandeses con PJS informaron pólipos nasales, incluido uno con carcinoma de cavidad nasal. Se encontraron mutaciones de la línea germinal STK11 / LKB1 en todos los pacientes con PJS con pólipos nasales. Cuatro de los ocho pólipos nasales se asociaron con la pérdida de heterogeneidad STK11 / LKB1.

Los pacientes con PJS tienen un mayor riesgo de neoplasias malignas intestinales y extra-intestinales, que incluyen cáncer colorrectal, esofágico, gástrico, del intestino delgado, mama, ovario, páncreas, cuello uterino y testículo (ver Tabla 3).

Dentro del tracto gastrointestinal, los cánceres colorrectales y gástricos pueden desarrollarse a partir de adenomas, y es más probable que se desarrollen después de los 50 años. El cáncer de mama y de ovario puede desarrollarse a una edad temprana. Se teoriza que el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres afectadas por PJS es similar al de aquellas con variantes BRCA1 o BRCA2.

En particular, los afectados por PJS tienen un mayor riesgo de desarrollar un tumor gonadal. Las mujeres corren el riesgo de desarrollar tumores de los cordones sexuales ováricos con túbulos

anulares (SCTAT), así como tumores mucinosos de los ovarios y las trompas de Falopio. Estos tumores pueden causar períodos menstruales irregulares o abundantes y, potencialmente, pubertad precoz debido a la liberación excesiva de estrógenos. Si bien los SCTAT esporádicos se asocian con un 20% de riesgo de malignidad, los asociados con PJS suelen ser de naturaleza benigna. Sin embargo, ha habido series de pacientes que sugieren que existe riesgo de transformación maligna. Una serie italiana de Resta et al de 61 mujeres con PJS encontró que tres tenían cáncer de ovario, una de las cuales era un SCTAT maligno ³⁵. En una serie holandesa de van Lier et al, se evaluaron 69 mujeres con PJS y dos tenían células de Sertoli malignas tumor de ovario y uno tenía cáncer de ovario de células pequeñas ³⁶.

Los hombres corren el riesgo de desarrollar un tumor en los testículos de Sertoli calcificante de células grandes (LCST - *large cell calcifying Sertoli cell tumors*) basado en células del cordón de esperma. Al igual que en las mujeres, estos tumores también pueden secretar un exceso de estrógeno y provocar ginecomastia, edad esquelética avanzada y baja estatura. En general, la transformación en malignidad es rara ²⁹.

Tratamiento, prevención y vigilancia

Inicialmente, ante la sospecha de un paciente con PJS, se recomienda una prueba inicial de detección (ver Tabla 4).

Los pólipos gastrointestinales pueden causar varias complicaciones. Por lo tanto, una vez que se identifican los pólipos >1 cm, se debe realizar una polipectomía. Esta estrategia debería reducir el riesgo de complicaciones, que incluyen: sangrado, anemia, obstrucción y intuscepción intestinal. Además, existe un riesgo reducido de malignidad. Como las complicaciones lumbinales parecen ocurrir más en la infancia, mientras que la malignidad

Sitio	Procedimiento	Edad al inicio del cribado (años)	Intervalo
Estómago	Endoscopia digestiva alta	8, 18 ^a	3 años ^a
Intestino delgado	enterografía por cápsula endoscópica o resonancia magnética (MRe) b	8, 18 ^c	3 años
Intestino grueso	Colonoscopia	8, 18 ^a	3 años ^a
Pecho	MRI de mama o mamografía digital d, e, f	25	1 año
Ovario, cuello uterino y útero	Ultrasonido transvaginal y suero CA-125; examen pélvico con prueba de Papanicolaou	18-20	Comience a los 18-20 años, anualmente.
Páncreas	CRMP * o ecografía endoscópica	30	Empiece a los 30, cada 1-2 años
Pruebas	Examen testicular; ecografía si es sintomática o anormal en el examen.	Desde el nacimiento hasta la adolescencia	Anual

Tabla 4: Programa de cribado y vigilancia en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers (PJS).

Adaptado de Syngal et al.⁴¹ (* CRMP - Colangiiorresonancia magnética del páncreas).

- Si hay pólipos importantes al comienzo de la investigación, repita la endoscopia alta/colonoscopia cada tres años. Si no hay pólipos significativos al comienzo del estudio, repita a los 18 y luego cada tres años a partir de entonces.
- La enterografía por tomografía computarizada (TC) se puede utilizar como alternativa. La enterografía por resonancia magnética se puede utilizar para la vigilancia simultánea del páncreas.
- En ausencia o presencia de pocos pólipos al inicio del estudio, repita a los 18 años.
- Se debe realizar una mamografía digital si la resonancia magnética no está disponible.
- La mastectomía profiláctica debe discutirse con la paciente.
- Discutir con la paciente sobre la histerectomía y ooforectomía profilácticas.

tiende a desarrollarse más en la edad adulta. La evidencia sugirió que la endoscopia de rutina y la enteroscopia intraoperatorias con polipectomía disminuyeron la frecuencia de laparotomía y la pérdida intestinal^{17, 37, 38}.

Actualmente, los avances en técnicas relacionadas con el intestino delgado permiten una mejor evaluación y tratamiento de pólipos que son inaccesibles a través de métodos endoscópicos tradicionales. Esto incluye endoscopia con cápsula de video (VCE), así como MRe (enterografía por resonancia magnética). La ECV se recomienda como un enfoque de primera línea para la vigilancia del intestino delgado, aunque la MRe puede detectar pólipos más grandes del intestino delgado con una sensibilidad similar a la VCE. Los estudios

varían según cada modalidad. Urquhart et al encontraron que los pacientes prefirieron el VCE y detectaron un mayor número de pólipos grandes que MRe³⁹. Sin embargo, Gupta et al, en un estudio con tres individuos, encontraron que MRE detectó pólipos > 15 mm, que no se vieron en VCE⁴¹.

La invaginación intestinal y las neoplasias deben tratarse de acuerdo con el protocolo estándar, si se identifican.

El programa inicial de detección y vigilancia para cada órgano en riesgo de cáncer en PJS es el siguiente en Tabela 4.

Síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS)

El síndrome del tumor de hamartoma PTEN (PHTS - *PTEN hamartoma tumor syndrome*) consta de una variedad de presentaciones clínicas que pueden ser un desafío para el médico. Se incluyen las siguientes afecciones autosómicas dominantes, todas las cuales exhibiendo, en pruebas de genética molecular la variante patógena de PTEN del línea germinal heterocigótica:

- 1-Síndrome de Cowden (SC)
2. Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS)
3. Síndrome de Proteus relacionado con PTEN (PS)
4. Síndrome similar a Proteus.

Históricamente, estas afecciones se han considerado fenotipos diferentes, aunque actualmente se consideran parte de PHTS con genotipo compartido. En correlación con esto, SC era tradicionalmente un diagnóstico realizado en la edad adulta, mientras que BRRS se informó en la población pediátrica, lo que sugiere además que estas son, de hecho, condiciones de un solo espectro ⁴³.

Genética PHTS

Como se señaló, existe un genotipo compartido entre las afecciones que forman parte del PHTS con una mutación de la línea germinal en el gen supresor de tumores PTEN en el cromosoma 10q23.

Sin embargo, se reconoce que muchos pacientes diagnosticados con síndrome de tumor hamartomatoso PTEN no tienen una mutación PTEN identificable. Zhou et al observaron que algunos pacientes con BRRS de hecho exhiben delección de PTEN ⁴⁴. En un estudio reciente ⁴⁵, 431

individuos que cumplieron los criterios para PHTS se sometieron a secuenciación completa del genoma. Hay una ganancia en la función en WWPI, un protooncogén que puede causar PHTS o síndrome de oligopoliposis. La heterogeneidad clínica observada en PHTS puede reflejar una ganancia, así como una pérdida de función en varios genes. El análisis molecular de rutina ayudará a delinear las correlaciones entre mutaciones o delecciones con las diversas presentaciones clínicas asociadas.

Presentación clínica de PHTS

Aún más relevante, existe un mayor riesgo de cáncer en PHTS.

Los datos actuales sugieren el siguiente riesgo estimado de cáncer de por vida en pacientes con PHTS, que aparece, en la mayoría de los casos, después de los 30 años:

Cáncer	Riesgo de por vida en PHTS (%)	Edad media de presentación.
Mamá	85	40 años
Tiroides	35	30-40 años ^a
Riñón	34	50 años
Endometrio	28	40-50 años
Colon	9	40 años
Melanoma	6	40 años

Tabla 5: Adaptado de Eng et al. ⁴²

- a. La edad más temprana para el cáncer de tiroides en PHTS es a los 7 años

Los tumores benignos también son comunes en el PHTS y se presentan a menudo en la edad adulta temprana. Estos incluyen: lipomas, queratosis acral (o queratodermia palmoplantar), pápulas cutáneas papilomatosas, triquilemomas y fibromas ⁴³. Los pólipos gastrointestinales son comunes en las personas con PHTS. En las que se sometieron a una colonoscopia como parte del estudio, se

encontró que más del 90% tenían pólipos, incluidos pólipos hiperplásicos, hamartomatosos y adenomatosos ⁴³. También se han informado tumores benignos de mama, tiroides y útero.

La macrocefalia se encuentra en el 94% de los pacientes con PHTS y puede usarse como una herramienta de detección clínica. También se han informado retrasos en el desarrollo y el autismo en niños con PHTS. Una serie de casos informó que el 17% de los niños con macrocefalia y en el espectro del autismo tenían una mutación de PTEN ⁴³.

Estos trastornos tienen similitudes y todos se consideran bajo el paraguas de PHTS, aunque revisaremos los aspectos únicos del diagnóstico, la presentación y el tratamiento por separado

Síndrome de Cowden

La SC es una enfermedad más rara que la SPJ, con una prevalencia de aproximadamente 1 en 200.000 ³². La SC se considera universalmente infradiagnosticada, lo que sugiere que la prevalencia es en realidad mayor. Es una enfermedad autosómica dominante con expresión variable ⁴.

El SC se caracteriza por múltiples tumores hamartomatosos de origen ectodérmico, mesodérmico y endodérmico. Las manifestaciones extraintestinales se observan comúnmente en la piel, la mama y la glándula tiroides.

Desde el punto de vista de la poliposis gastrointestinal, se encontró que los pólipos en el SC eran de tipo mixto, incluidos los pólipos hamartomatosos e hiperplásicos ⁴⁶. Los autores también informaron en su estudio prospectivo que los pólipos hiperplásicos eran más prevalentes y se

asociaban con un mayor riesgo de aparición cáncer de colon temprano.

Las manifestaciones más evidentes son las lesiones mucocutáneas, que incluyen triquilemomas faciales (tumores benignos del tallo del cabello), queratosis acral, lipomas subcutáneos, queratosis palmar y plantar, pavimentación bucal y papilomas bucales (ver Figura 4). Hasta un 80% de los pacientes con SC presentarán manifestaciones dermatológicas ⁴⁶. El riesgo estimado de por vida de cáncer de colon se estima en un 9%, con una edad inicial de mayor riesgo a finales de los 30 años ⁴⁷.

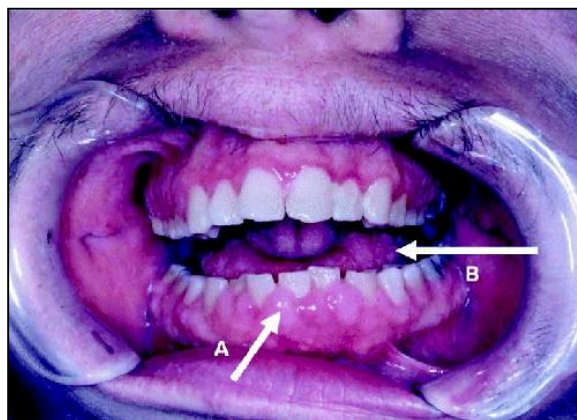


Figura 4: Cavidad oral de un paciente con síndrome de Cowden que muestra papilomas en la línea de las encías y en la cara lateral de la lengua (de Schreibman et al).

Otros hallazgos incluyen macrocefalia, paladar alto arqueado, mandíbula y maxilar hipoplásicos y microstomía que afecta la cabeza y el cuello. Las anomalías relacionadas con el tórax incluyen pezones supernumerarios y pectus excavatum. Las manifestaciones también pueden incluir hemangiomas, neuromas, quistes ováricos y leiomiomas uterinos ⁴.

Las manifestaciones dermatológicas y mucocutáneas a menudo comienzan en la infancia y son cruciales para el reconocimiento de este síndrome, antes de la aparición de hallazgos

neoplásicos más adelante en la vida. Más del 90% de los individuos afectados por SC presentan manifestaciones clínicas de esta enfermedad alrededor de los 20 años ^{42, 48}. Sin embargo, existe un reporte de un paciente con SC que no presentó hallazgos mucocutáneos precoces ⁴⁹.

Existe riesgo de malignidad en pacientes con SC como en otros PHTS.

Diagnostico clinico

La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) creó una guía con criterios clínico de diagnóstico para SC, dividida en tres categorías: patognomónica, mayor y menor. Son los siguientes: Se sospecha de SC si se cumple alguno de los siguientes criterios:

- 1- Lesiones mucocutáneas patognomónicas combinadas con uno de los siguientes:
 - Seis o más pápulas faciales, tres o más de las cuales deben ser triquilema o
 - Pápulas cutáneas faciales y papilomatosis de la mucosa oral O
 - Papilomatosis de la mucosa oral y queratosis acral O
 - Seis o más queratosis palmarplantar
- 2. Dos o más criterios principales

- 3. Un criterio principal y tres o más criterios secundarios
- 4. Cuatro o más criterios menores

En una familia donde un individuo cumple con los criterios para SC, también se sospecha que otros familiares están infectados con este síndrome si cumplen con alguno de los siguientes:

- Criterios patognomónicos O
- Cualquiera de los criterios principales con o sin criterios secundarios O
- Dos criterios menores O
- Historia del síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Tratamiento, prevención y vigilancia

Las manifestaciones más preocupantes del SC, como ocurre con todos los trastornos PHTS, son el aumento del riesgo de cáncer de mama, tiroides, endometrio y riñón. Por tanto, la vigilancia intensiva del cáncer es fundamental.

- 1. Los pacientes con CS deben someterse a una ecografía tiroidea y una evaluación dermatológica anual.
- 2. A partir de los 30 años, las mujeres deben someterse a un autoexamen mensual y un cribado mamario anual (con mamografía, al menos) y una

Criterios patognomónicos	Criterios más amplios	Crítérios menores
<ul style="list-style-type: none"> •Triquilemomas faciales • Queratosis acral • Pápulas papilomasos • Lesiones de la mucosa • Enfermedad de Lhermitte-Duclos en adultos 	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama • Cáncer de tiroides (principalmente de tipo folicular) • Macrocefalia • Cáncer endometrial 	<ul style="list-style-type: none"> • Otras lesiones de la tiroides • Discapacidad intelectual • Pólipos intestinales hamartomasos • Enfermedad fibroquística de la mama • Lipomas • Fibromas • Tumores genitourinarios (especialmente carcinoma de células renales) • Malformación genitourinaria • Fibras uterinas

Tabla 6: Adaptado da National Comprehensive Cancer Network (2015)

ecografía transvaginal o una biopsia endometrial anual.

3. Los hombres y las mujeres deben someterse a una colonoscopia a partir de los 35 años, con intervalos de vigilancia continua, según la extensión de la poliposis identificada.

4. Las imágenes renales deben tomarse dos veces al año con TC o RM, también a partir de los 40 años.

Es de destacar que se debe considerar la detección temprana de cualquiera de estas neoplasias malignas si hay antecedentes familiares importantes de cualquier tipo de cáncer en particular.

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) representa un otro síndrome de tumor de hamartoma PTEN.

Diagnostico clinico

No existen criterios diagnósticos establecidos en BRRS, aunque se sospecha la condición por la presencia de macrocefalia, pólipos intestinales hamartomatosos, lipomas y máculas pigmentadas del glande del pene.

Tratamiento, prevención y vigilancia

Aquellos con BRRS parecen tener los mismos riesgos de cáncer que los pacientes con SC. No se establecen recomendaciones de detección para BRRS, aunque dada la similitud en las variantes de la línea germinal en PTEN y en SC, se deben tomar los mismos enfoques de vigilancia.

Los pacientes con BRRS, en particular, deben ser monitoreados para detectar signos de complicaciones de pólipos hamartomatosos gastrointestinales, que se observa que son potencialmente más graves que en el SC ⁴².

Síndrome de Proteus relacionado con PTEN

El Síndrome de Proteus (SP) se define por el crecimiento excesivo de tejido de todas las capas germinales del cuerpo, incluido el esqueleto, la piel y el sistema nervioso central o adiposo ⁴². Por lo general, no se observan signos del síndrome al nacer, el desarrollo progresivo de signos y síntomas en la primera infancia. Además de la afectación gastrointestinal, como en otros trastornos PTEN, la SP se asocia con varios tumores, complicaciones pulmonares y una predilección por la formación de coágulos (incluida la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda).

Síndrome de tipo proteus (Proteus-like)

El síndrome similar a Proteus (*Proteus-like*) no está definido, pero se utiliza para describir a aquellos individuos con características clínicas compatibles con el síndrome de Proteus, pero que no cumplen los criterios de los clínicos diagnósticos ⁴².

Síndrome de poliposis mixta hereditaria

El síndrome de poliposis mixta hereditaria (HMPS - Síndrome de poliposis mixta hereditaria) se define por varios tumores colorrectales, que incluyen pólipos juveniles atípicos, lesiones serradas, adenomas clásicos y carcinomas. Parece haber un patrón de pacientes más jóvenes con pólipos juveniles atípicos y / o lesiones hiperplásicas y personas mayores con carcinoma. Esto ha llevado a sospechar que la historia natural de este síndrome son lesiones benignas que progresan a malignidad.

Los pólipos parecen estar presentes solo en el colon y no se han reportado otras manifestaciones extra-intestinales ⁵¹. El gen HMPS y el gen CRAC1 se han asociado a este síndrome ^{52, 53}.

Conclusión

Los síndromes de poliposis hamartomatosa son entidades raras. Sin embargo, su identificación es de suma importancia para aclarar el abordaje del paciente. Están asociados con un mayor riesgo de malignidad, tanto dentro como fuera del tracto gastrointestinal. Presentan una amplia gama de hallazgos clínicos, que son un desafío para los médicos. Estos síndromes suelen mostrar una penetrancia variable o incompleta. Con la mayor disponibilidad de pruebas de panel de múltiples genes a través de la secuenciación de próxima generación (NGS - *next generation sequencing*), disfrutamos de un espectro fenotípico más amplio que antes. Con suerte, nuestro conocimiento de la genética de estos síndromes conducirá a terapias nuevas y eficaces.

REFERENCIAS:

1. Wirtzfield DA et al. Hamartomatous polyposis syndromes: Recognition and preventative management. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:1107-31.
2. Attard TM, Lynch HT. Diagnosis and management issues in pediatric patients with gastrointestinal polyps. *Pract Gastroenterol* 2002;51-9.
3. Burt RW. Polyposis syndromes. *Clin Perspectives Gastroenterol* 2002;51-9.
4. Boardman LA. Hereditary colon cancer syndromes: Recognition and preventative management. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:1107-31.
5. Latchford et al. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:1038-43.
6. Aretz et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet*. 2007;44:702-9.
7. Van Hattem et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut*. 2008;57:623-7.
8. Calva-Cerqueira et al. Discovery of the BMPR1A promoter and germline mutations that cause juvenile polyposis. *Clin Genet*. 2009;75:79-85.
9. Howe et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science*. 1998;280:1086-8.
10. Brosens et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut*. 2007;56:965-7.
11. O'Malley et al. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:886-92.
12. Schwenter et al. Juvenile polyposis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, and early onset colorectal cancer in patients with SMAD4 mutation. *J Gastroenterol*. 2012;47:795-804.
13. Jelsig et al. JP-HHT phenotype in Danish patients with SMAD4 mutations. *Clin Genet*. 2016;90:55-62.
14. Shovlin C.L. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J. Med. Genet*. 91:66-67, 2000.
15. Gallione et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet Part A* 152A:333-339.
16. Gupta et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(9):1032-1041.
17. Oncel et al. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:49-55.
18. Howe et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nat Genet*. 2001;28:184-7.
19. Buck et al. Peutz-Jeghers syndrome. *Radiographics* 1992;12:365-78.
20. McGarrity et al. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:596-604.
21. Nakayama et al. A solitary Peutz-Jeghers-type hamartomatous polyp of the rectum: Report of a case and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:273-6.
22. Hunt et al. Peutz-Jeghers polyps and angiomyolipoma presenting as acute hemorrhage. *Aust NZ J Surg* 1996;66:713-5.
23. Acca et al. Solitary hamartomatous duodenal polyp – a different entity: Report of a case and review of the literature. *Surg Today*. 1993;23:1074-7.
24. Ichyoshi et al. Solitary Peutz-Jegher type polyp of the duodenum containing a focus of adenocarcinoma. *Ital J Gastroenterol*. 1996;28:95-97.
25. Lim et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology*. 2004;126:1788-94.
26. Poffenberger et al. LKB1 deficiency in T cells promotes the development of gastrointestinal polyposis. *Science*. 2018 Jul 27;361(6400):406-411.
27. Beggs et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59:975-86.

28. Riegert-Johnson et al. Peutz-Jeghers syndrome. In: *Cancer Syndromes*. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology information (US). Available online. 2008.
29. McGarrity et al. Gene Review: Peutz-Jeghers Syndrome. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 2016.
30. Amos et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2004 May; 41(5): 327–333.
31. Hinds et al. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:219-20.
32. Schreiber et al. The Hamartomatous Polyposis Syndromes: A Clinical and Molecular Review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):476-90.
33. Peutz JL. Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of skin and mucous membrane. *Nederl Maandschr Geneesk*. 1921;10:134-146.
34. Weterman et al. Nasal polyposis in Peutz-Jeghers syndrome: a distinct histopathological and molecular genetic entity. *J Clin Pathol*. 2007;60(4):392-396.
35. Resta et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2013;45:606-11.
36. Van Lier et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1258-64.
37. Pennazio and Rossini. Small bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome: management by combined push enteroscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:304-8.
38. Edwards et al. Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:48-50.
39. Urquhart et al. Capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography for the detection of small bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome. *Familial Cancer*. 2014;13(2):249-55.
40. Gupta et al. A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:108-16.
41. Syngal et al. Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;100:223-62.
42. Eng et al. "PTEN Hamartoma Tumor Syndrome." www.rarediseases.org. 2018. <https://rarediseases.org/rare-diseases/pten-hamartoma-tumor-syndrome>. Accessed 31 Oct 2020.
43. Zhou XP, et al. Germline mutations in BMPRIA/ALK3 cause a subset of juvenile polyposis syndrome and of Cowden AND Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. *Am J Human Genet* 2001;69:704-11.
44. Lee et al. WWP1 gain-of-function inactivation of PTEN. *NEJM*. 2020;382:2103-2116.
45. Heald et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010;139:1927-1933.
46. Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome): A case report and review of the English literature. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:686-96.
47. Tan MH, Mester J, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18:400-7.
48. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet*. 1999;7:267-73.
49. McGarrity TJ, et al. GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1429-34.
50. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2015.
51. Whitelaw SC, et al. Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:327-34.
52. Jaeger et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nat Genet*. 2012;44(6): 699-703.
53. Tomlinson I, et al. inherited susceptibility to colorectal adenomas and carcinomas. Evidence for a new predisposition gene on 15q14-q22. *Gastroenterology* 1999;116:789-95.

Roseane V Bicalho F Assis

Luciano Andrey Ferreira Bicalho

Cláudio Rolim Teixeira

Traducción español: Luciano A.F Bicalho

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) ha ido aumentando progresivamente su incidencia en los últimos años, siendo actualmente la tercera causa de cáncer en hombres y la segunda en mujeres, con 1,8 millones de nuevos casos diagnosticados / año. Es la tercera causa principal de muerte por cáncer, con 881.000 muertes / año, según datos de GLOBOCAN 2018.^{1,2}

Aproximadamente 70% de todos los casos de CCR son de origen esporádico, 25% familiar (agregación familiar) y 5% hereditario. La mayoría de los casos de CCR hereditario se transmiten por mutaciones genéticas autosómicas dominantes, reconociéndose los siguientes síndromes genéticos hereditarios: 1- Síndromes no poliposos, representados principalmente por: 1.1 - Síndrome de Lynch (responsable del 3-5% de todos los casos de CCR),³ 1.2 - Síndrome de Lynch y 1.3 - Cáncer colorrectal de la familia tipo X y 2- Síndromes de poliposis colorrectal representados por: 2.1 - Poliposis adenomatosas, siendo las más comunes la Poliposis adenomatosa familiar (PAF), la PAF atenuada y sus variantes, además del Síndrome MI H; 2.2 - Poliposis hamartomatosos y 2.3 - Síndrome de poliposis serrada (SPS)^{4, 5, 6}

La CCR es potencialmente prevenible mediante la detección y eliminación de sus lesiones neoplásicas colorrectales precurrentes. Hasta 1990, solo se reconocían dos tipos histológicos de pólipos colorrectales: el adenoma tubular convencional (con potencial de malignidad) y el pólipo hiperplásico (sin potencial de malignidad). El carcinoma serrado solo fue descrito en 1992 por Jass y Smith,⁷ y las lesiones serradas fueron luego reconocidas como precursoras de este cáncer, a través de una vía de carcinogénesis alternativa, reconocida como vía serrada.⁷ El carcinoma serrado se presenta como CCR con inestabilidad de microsatélites (MSI) (CCR-MSI-H), esporádicamente, que actualmente representa alrededor del 15-35% de todos los casos de CCR. Desde entonces, muchos estudios han avanzado en la comprensión del camino de la carcinogénesis serrada.^{4,6,8,9,10}

En este capítulo, cubriremos los aspectos histológicos, biomoleculares, clínicos y endoscópicos de las lesiones serradas y el síndrome de poliposis serrada.

LESIONES SERRADAS COLORRECTALES

En el pasado reciente, todas las lesiones serradas fueron reconocidas globalmente como pólipos hiperplásicos sin potencial de malignidad. La arquitectura serrada, en parte o en su totalidad, es un elemento común a todas las lesiones serradas, que actualmente comprenden: pólipos hiperplásicos sin potencial de malignidad (excepto si > 10 mm), lesión serrada sésil (LSS), lesión serrada con displasia (LSSD) y adenoma serrado tradicional (AST).¹¹ Las lesiones colorrectales serradas tienen características morfológicas y carcinogénicas diferentes a los adenomas tubulares convencionales, que las relacionan con el adenocarcinoma serrado, siendo de suma importancia el reconocimiento endoscópico y la caracterización histológica adecuada de estas lesiones.¹¹

Existe una prevalencia estimada del 24-42% de pólipos serrados en el colon en individuos adultos, estando representados en un 70-90% por pólipos hiperplásicos; 10-25% para lesiones serradas sésiles y 1% para adenoma serrado tradicional.⁴

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES SERRADAS

Clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de tumores gastrointestinales en 2010² y actualizado en 2019, en su 5a edición¹¹ define las lesiones serradas de la siguiente manera:

1. **Pólipos hiperplásicos** (considerados no precursores de CCR si tienen un tamaño <10 mm);
2. **Lesión serrada sésil - LSS** (del inglés: *Sessile Serrated Lesion - SSL*), anteriormente llamada pólipo o adenoma serrado sésil según la clasificación de la OMS-2010;

3. **Lesión serrada con displasia - LSSD** (del inglés: *Sessile Serrated Lesion Dysplasia - SSLD*);
4. **Adenoma serrado tradicional - AST** (Inglés: *Traditional serrated Adenoma - TSA*), precursores de CCR.
5. **Adenoma serrado no clasificado¹¹** - Introducido por la Clasificación 2019 como una nueva entidad de diagnóstico: pólipo displásico inclasificable con arquitectura serrada; también pueden estar asociados con perfiles moleculares de transición o mixtos entre serrados lesiones y adenomas convencionales.¹¹

Pólipos hiperplásicos

Estudios recientes de series de patología, reportados en la Guía de la Sociedad Británica de Gastroenterología - 2017, han demostrado que los pólipos hiperplásicos corresponden al 24-42% de todos los pólipos colorrectales y al 83-96% de las lesiones de colon serrado.⁴

Por lo general, no tienen potencial de malignidad, con raras excepciones. En cuanto a su ubicación, se



Figura 4 - Pólipo hiperplásico en sigmoide.

pueden distribuir por todo el colon, con predominio en el colon distal y rectal. Macroscópicamente son lesiones sésiles o ligeramente elevadas y generalmente son <5 mm. Solo el 13,7% de los pólipos hiperplásicos son ≥10 mm.^{12,13,15} (Figura 1)

Histológicamente, se caracterizan por la presencia de criptas rectas, que se elevan perpendicularmente desde el muscular mucosa hasta la superficie del pólipo, sin distorsión significativa. La zona proliferativa permanece en la parte inferior de la cripta, extendiéndose, sin embargo, más de lo habitual, ocupando más de la mitad de la altura de la cripta. Sin embargo, las células continúan madurando hacia la superficie. El aumento de la proliferación, así como la inhibición de la muerte celular programada (apoptosis) son responsables del aspecto serrado de estas lesiones.^{4,16}

La Clasificación de la OMS-2010, basada en el patrón de crecimiento y las características celulares (patrón morfológico y patrón de expresión de mucina), divide los pólipos hiperplásicos en tres subtipos:¹¹

1- **Pólipos hiperplásicos microvesiculares** (MVHP - pólipo hiperplásico microvesicular): tienen una arquitectura serrada prominente, con células con citoplasma vacuolado, transparente y microvesicular, que contienen numerosas pequeñas mucinas. Existe evidencia de que pueden ser precursores de LSS, particularmente los localizados en el colon proximal y pólipos hiperplásicos microvesiculares de gran tamaño (≥10mm), pudiendo así presentar riesgo de malignidad con carcinogénesis inicial a través de la mutación del protooncogén BRAF, que eventualmente puede ocurrir en la mucosa normal. Debido a la dificultad del patólogo para diferenciar el pólipo serrado del LSS sin

displasia, algunos estudios recomiendan que se consideren LSS, especialmente si >10mm, para reducir el fallo de diagnóstico.^{2,11,13,15,16,17,18}

2- **Pólipos ricos en células caliciformes** (GCHP - pólipos hiperplásicos ricos en células caliciformes): están compuestos predominantemente por células caliciformes, con un aspecto serrado más sutil en comparación con los pólipos de tipo microvesicular.^{2,11,16,18}

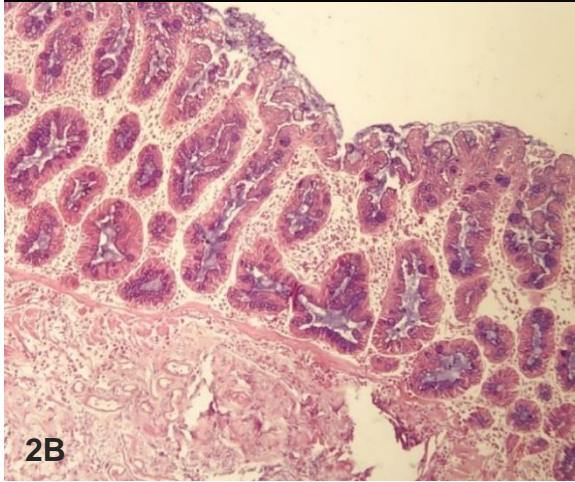
3- **El subtipo MPHP (Pólipos pobres en mucina)** son los más raros, tienen una arquitectura micropapilar y pueden tener un núcleo hiperromático y un infiltrado inflamatorio en la lámina propia.^{11,16,18} **El subtipo MPHP se ha eliminado de la clasificación actual de 2019**¹¹ porque no es clínicamente relevante. Solo quedan los tipos MVHP y GCHP.¹¹

Sin embargo, la clasificación de los pólipos hiperplásicos no es clínicamente relevante, debido a la complejidad de su distinción histológica, especialmente si los pólipos hiperplásicos microvesiculares (MVHP) ≥10 mm, y su uso no está recomendado de forma rutinaria por la OMS-2010² y 2019.¹¹ A pesar de la Los pólipos hiperplásicos no son reconocidos como potencialmente malignos, debido a la dificultad para diferenciar entre MVHP y LSS y la heterogeneidad de los estudios, los pólipos clasificados como hiperplásicos de tamaño ≥10mm pueden considerarse equivalentes a LSS, aunque se admite que esta recomendación puede estar sujeta algunos pacientes al sobrediagnóstico, con una vigilancia más agresiva de la necesaria.^{10, 17,19,20,21}

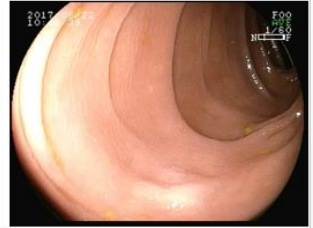
Teniendo en cuenta la característica benigna de los pólipos hiperplásicos <5 mm en rectosigmoides, las guías recientes sugieren que se resequen y se demuestran solo al azar mediante histología.²⁰



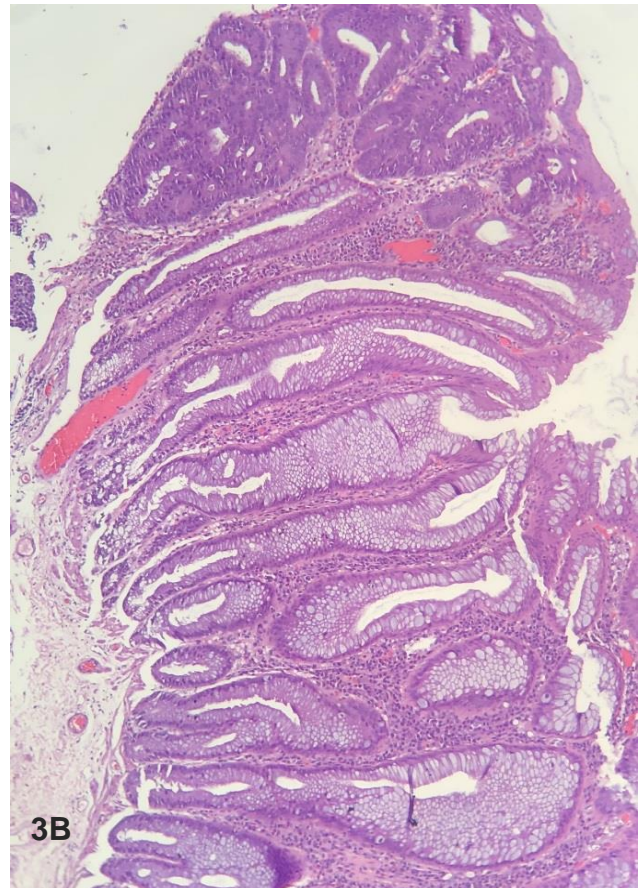
2A



2B



3A



3B

Lesiones Serradas Sessiles (LSS)

Anteriormente llamados pólipos serrados sésiles o adenomas - P / ASS, las lesiones serradas sésiles (LSS) recientemente rebautizadas por la Clasificación de la OMS 2019, a diferencia de los pólipos hiperplásicos, tienen un alto potencial de evolución a malignidad, caracterizada por una distorsión arquitectónica en la base de las criptas, con: 1- patrón de crecimiento horizontal o en forma de ancla (forma de L o T invertida) a lo largo de la capa muscular de la mucosa, con células caliciformes, ricas en producción de mucina (glicoproteínas de alto peso molecular), en ocasiones con tipo mucina pilórico, 2- Dilatación de la base de la cripta (1/3 basal); 3- serrations que se extienden hacia la base de la cripta; 4 - proliferación asimétrica.¹⁹ (Figuras 2 y 3).

Figura 2A, 2B y Figura 3A y 3B - Lesiones serradas sessiles (LSS) sem displasia <10mm, cubiertos por una capa de moco. CORTESIA: Dra. Giovana P. Nogueira da Gama – IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia y Laboratório Virchow – Vitória – ES - Brasil.

Los LSS son más frecuentes en el colon proximal, presentando habitualmente un diámetro > 5 mm y <10 mm, tienen un color pálido, siendo mejor observados al interrumpir la red vascular mucosa, con morfología plana (neoplasia epitelial no polipoide) o clasificación de Tipo Paris IIa, características que los hacen fácilmente imperceptibles a la endoscopia. Eventualmente pueden ser sésiles o Tipo I, con bordes ligeramente irregulares.¹⁹

Debido a que son lesiones productoras de mucina, a menudo pueden estar cubiertas por esta capa de moco,¹⁹ de color amarilla,²⁶ lo que dificulta su visualización, pero que puede ser un signo de su presencia, mejor visualizada después lavar y movilizar la mucosidad. Debido a que son pequeñas lesiones planas, en el colon derecho, en presencia de una preparación inadecuada o moco que cubre la lesión, a menudo no se pueden visualizar, con un mayor riesgo de cáncer de intervalo.^{4,6,9} (Figura 4).

Los LSS predominan en caucásicos y mujeres y, según el metaanálisis de Bettington, en 2014²² representan el 14,7% de las lesiones serradas, con una prevalencia global > 2%.²² Un estudio prospectivo de Chang LC et al, de 6198 pacientes asintomáticos (edad media 59,0 años ± 7,0), demostró que, a pesar de ser más sensible que la prueba de sangre oculta en heces de guaiaco, la prueba inmunoquímica (FIT) tiene un bajo sensibilidad para la detección de LSS, en comparación con el adenoma convencional, especialmente si es un adenoma avanzado. Con un corte de hemoglobina de 10, 15 y 20 µg / g de heces, la sensibilidad para la detección de LSS fue del 12,3%, 6,2% y 6,2%; para LSS grande en comparación con adenoma avanzado de 18,4%, 10,5% y 10,5% respectivamente. La prevalencia de LSS en este estudio fue del 1,4%, en comparación con el 20,2% para el adenoma y el 5,5% adenoma avanzado en estos pacientes.²³

Según estudios recientes de series de patología, reportados en la Guía de la Sociedad Británica de Gastroenterología - 2017, las LSS corresponden a aproximadamente el 3-11% de las lesiones serradas y al 2-4% de todos los pólipos de colon.⁴

Los LSS contienen inicialmente atipia citológica, sin displasia, con la principal vía serrada carcinogénesis de la mutación epigenética (adquirida) del protooncogén BRAF, presente en el 70-80% de los casos, que posteriormente puede ocurrir a lo largo de su vida natural. malignidad, hipermetilación del ADN a través del fenotipo metilador de CpG (citosina-fosfato-guanina) CIMP (fenotipo metilador de isla CpG), que causa Inestabilidad de microsatélites (MSI), un evento tardío en la carcinogénesis, que facilita el desarrollo de displasia (LSSD), con posterior evolución más rápida a la CCR-MSI esporádica, basada en el concepto de senescencia.^{4,6,20,26}

Se deben considerar varios factores técnicos relacionados con la calidad de la colonoscopia, incluida la capacitación y evaluación de la experiencia del endoscopista, para aumentar la detección de LSS y reducir el cáncer de intervalo, con atención al monitoreo de la tasa de detección de adenomas (RAM) y de heridas serradas.²⁴

El uso de dispositivos de alta definición y \ o cromoscopia virtual o cromoscopia convencional, magnificada o no, con el uso de colorantes (índigo carmín) y ácido acético puede incrementar su identificación. Sus características son: distorsión de las criptas ramificadas, arquitectura dilatada de la base de las criptas) y formación de criptas con morfología especial (L o T invertida). Estas criptas pueden traspasar la muscularis de la mucosa (aspecto denominado por algunos autores como pseudoinvasión). Estas características se acompañan de la presencia de células maduras con fenotipo de células caliciformes o células foveolares gástricas en la base de las criptas. Por tanto, es

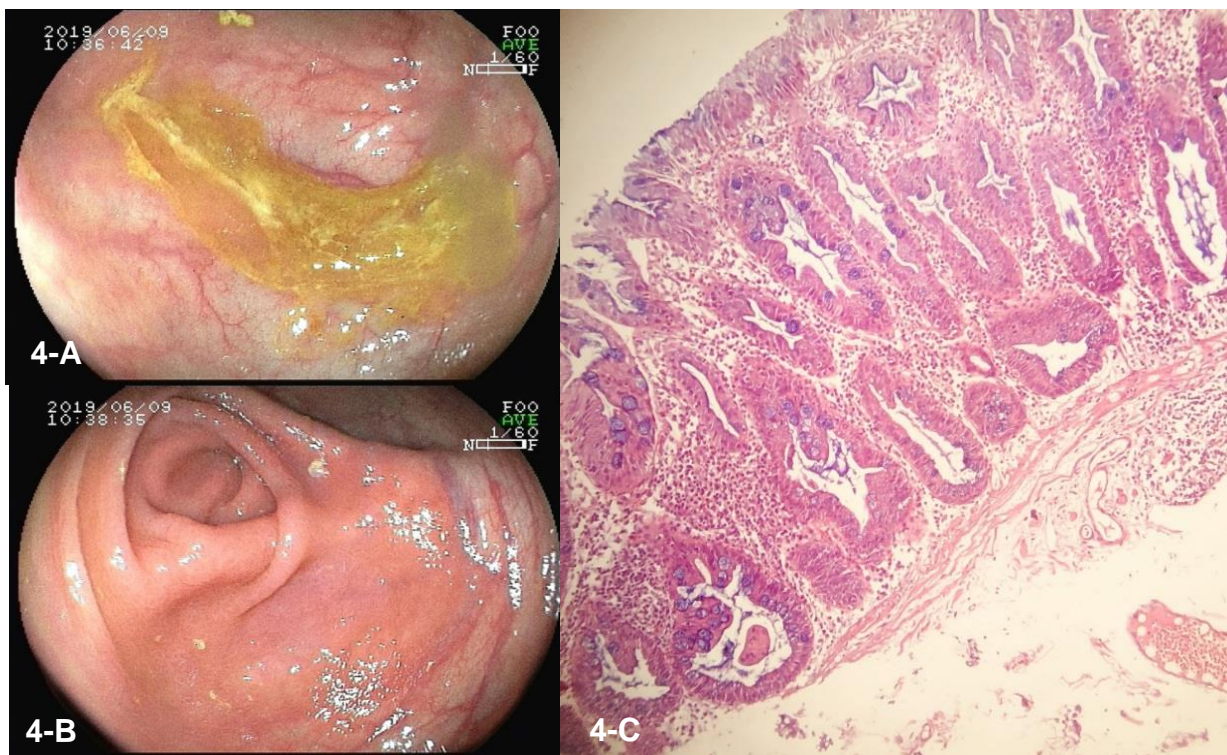


Figura 4 – Lesiones serradas sessiles con displasia en ceco, visualizado después de quitar la mucosidad que lo cubría. CORTESÍA: Dra. Giovana PN da Gama – IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia y Dra. Luciene Lage Motta – Laboratório Virchow – Vitória – ES – Brasil.

fundamental para el diagnóstico de estas lesiones que se evalúe cuidadosamente la mucosa basal.^{4,6}

Aunque existe evidencia de una asociación de lesiones serradas con adenocarcinoma serrado, particularmente en el caso de mujeres y en lesiones > 10mm y en una ubicación proximal, el riesgo de malignidad de estas lesiones aún no se ha cuantificado con alta precisión. Se ha postulado que las lesiones serradas tienen un comportamiento más agresivo que los adenomas tubulares convencionales, con el argumento de que los cambios en los genes de reparación del ADN pueden ser responsables de una progresión neoplásica acelerada, asociada a MSI.^{4,5,6,25,26,27}



Figura 5 – LSSD - Lesion serrada sessile con displasia en el colon derecho. Cortesia: Dra. Giovana PN da Gama – IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia – Vitória – ES - Brasil.

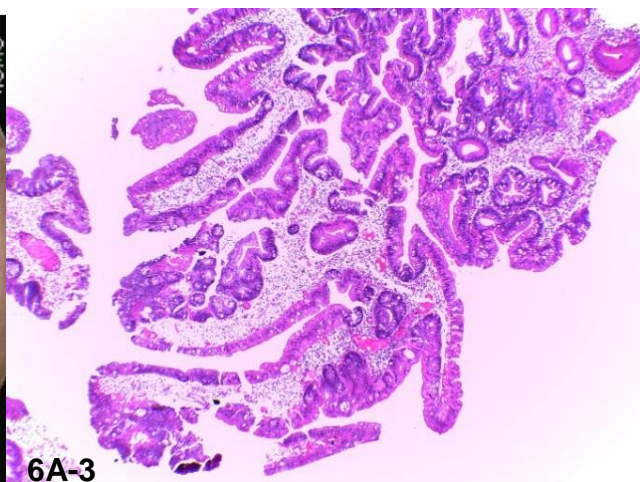
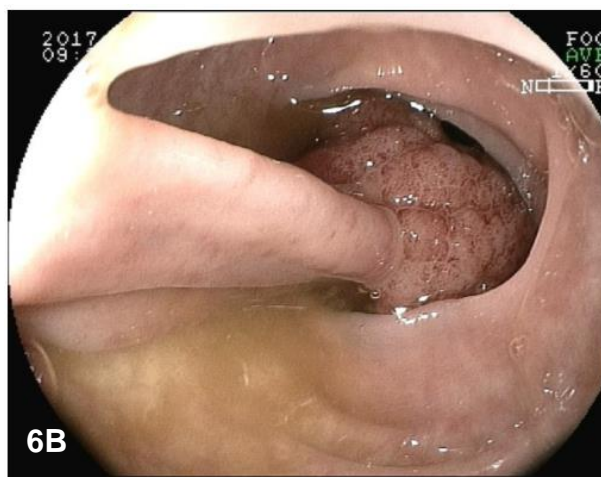
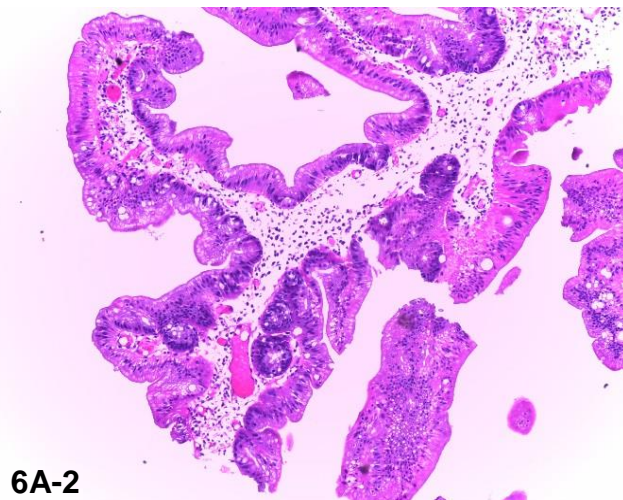


FIGURA 6 A y B - Adenoma serrado tradicional con displasia de bajo grado en sigmoide. 6A 1-3 sessile. 6B – pedicular. HISTOLOGÍA – 6A-2: H&E objetiva 5x: proliferación celular con arquitectura villiforme, criptas ectópicas y superficie serrada; 6A-3: H&E objetiva 10x: aspectos citológicos que muestran núcleos alargados, hiper cromáticos y de localización basal (displasia de bajo grado).

CORTESIA – Fotos a) e b): Dra. Giovana PN da Gama e Dr. Ricardo Contão – IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia. Patólogo: Dr. Juliano Bertollo Dettoni – Instituto de Patologia – Vitória – ES - Brasil

Lesiones serradas sessiles com displasia (LSSD)

La evolución de LSS en la carcinogénesis de la vía serrada a LSSD generalmente ocurre a través de la participación de la vía CIMP. El LSSD progresa más rápidamente a malignidad y, independientemente del grado de displasia, debe considerarse equivalente al adenoma tubular con displasia de alto grado.^{4,6,11,20} (Figuras 4 e 5).

Adenoma serrado no clasificado

Algunos pólipos no se caracterizan fácilmente, ejemplificando que algunos adenomas tubulares pueden tener serrados en sus características o signos comunes entre pólipo hiperplásico y LSS, un muestreo limitado puede generar dudas en la interpretación. Inicialmente se sugirió, en estas condiciones, el término "pólipo serrado no clasificado", en lugar del término "pólipo mixto", y se presenta una perspectiva diferente en la

clasificación de la OMS-2010 que propone que sean considerados como LSSD. ^{11,16}

Adenoma serrado tradicional (AST)

El adenoma serrado tradicional (AST) puede ocurrir en todo el colon, pero predomina en el colon distal y rectal. Suele ser muy raro, corresponde a <1% de todos los pólipos colorrectales y al 1% -7% de las lesiones serradas. Se presenta en forma sésil (Clasificación de París I) o pediculada (Clasificación de París Ip) y, esporádicamente, puede ser plano. ⁴ Generalmente > 5 mm de diámetro, tiene un aspecto cerebroide endoscópico o "pétalo". (Figura 6).

Histológicamente presenta una mezcla de adenoma serrado y adenoma tubular convencional con "diente de sierra" y criptas dispuestas al azar, en un patrón vellosa o tubulovellosa distorsionada y complejo, con pérdida del anclaje de la cripta en el músculo mucosa, siendo esta su característica principal, ^{4,28} además de presentar características específicas como: citoplasma hipereosinofílico, cripta ectópica y núcleos estratificados. ^{13,19,28} (Figura 6A:2-3).

El AST puede desarrollarse a partir de pólipos hiperplásicos ricos en células caliciformes o pólipos / adenomas serrados sésiles, o desarrollarse "de nuevo". ²⁸

Se caracteriza por un mayor riesgo de CCR, en comparación con LSS y adenoma convencional, según un estudio reciente, que demostró displasia de alto grado en el 25% de los adenomas serrados tradicionales y el 8% de adenocarcinoma intramucoso en el momento del diagnóstico inicial.²⁹

También tienen una frecuencia significativamente mayor de recurrencia de pólipos colorrectales (en mayor número y tamaño), en comparación con el adenoma convencional (66,1% X 43,5%

respectivamente) y los adenomas de alto riesgo (47,3% X 32% respectivamente; OR 2,37). ^{21,30}

Aunque raro, es un precursor de CCR, pudiendo presentarse como CCR-MSI o MSS (microsatélite estable) y tiene una carcinogénesis variada, derivada de la mutación 1 - BRAF con alta CIMP, predominando en el colon derecho o mutación 2 - KRAS con CIMP bajo, predominantemente en el colon izquierdo o raramente con BRAF y KRAS salvaje. ^{4,5,8,26,31,32}

Aproximadamente el 29-46% de los AST tienen una mutación de KRAS, que generalmente está ausente en los LSS, lo que le da un peor pronóstico, siendo un predictor de menor respuesta de CCR MSI-H a la quimioterapia anti-EGFR (*anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico*). ^{4,12,26}

HISTÓRICO DE LESIONES SERRADAS Y SU ASOCIACIÓN CON CCR

El término "adenoma serrado" fue utilizado por primera vez por Longacre y Fenoglio-Preiser en 1990 ³³ para caracterizar un nuevo tipo de lesión neoplásica premaligna con apariencia serrada en la mucosa del colon, similar a la observada en pólipos hiperplásicos, pero con atipias nucleares y, en algunos casos, ya con displasia (neoplasia intraepitelial). A partir de esta fecha se reconoció la vía serrada de la carcinogénesis y se admitió la participación de las lesiones serradas (LSS y AST) en la evolución a CCR (OR, 3,07), de forma similar o superior al adenoma tubular, y actualmente está bien establecido el riesgo más acelerado de la evolución de LSS a LSSD (OR = 4,76) y el peor pronóstico de AST, con un riesgo acumulado de CCR en 10 años de 4,4% para LSSD, 4,5% para TSA y en relación al riesgo de 2,3% para adenoma convencional. ³⁴

Aunque inicialmente fue descrito por Parham, en 1923, ³⁵ el CCR mucinoso (actualmente reconocido

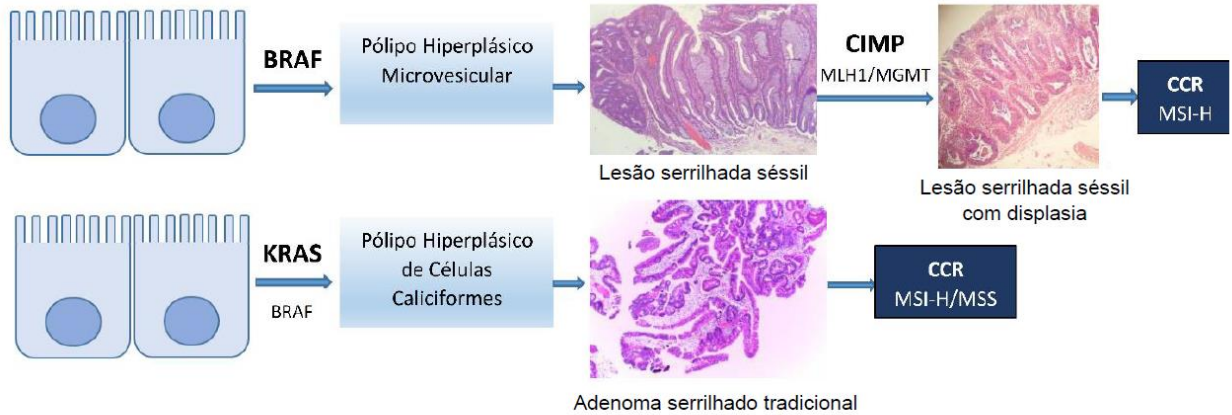
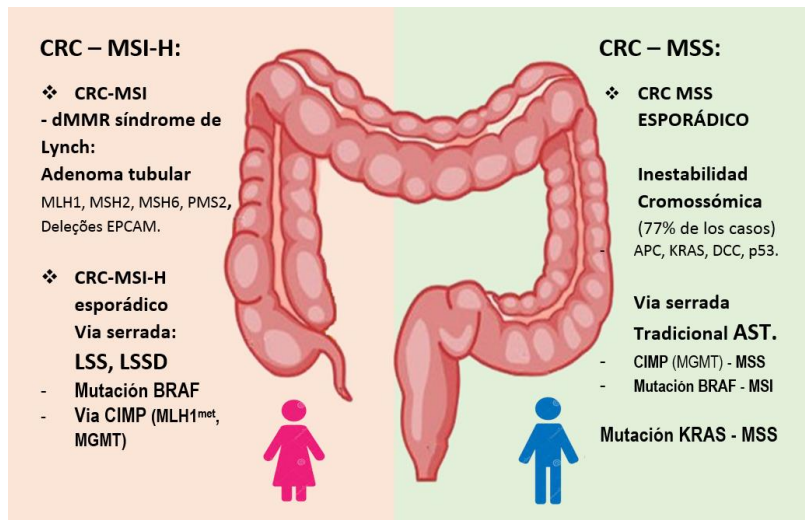


FIGURA 7 – SECUENCIA SERRADA (via alternativa). Esta vía se produce por mutación epigenética, con predominio en los ancianos. El pólipo microvesicular puede evolucionar a la lesión serrada a través de la mutación del protooncogén BRAF. La participación del fenotipo de hipermetilación de islas CpG (CIMP) con mutación epigenética del gen MLH1 y raramente del gen MGMT. La vía CIMP es la principal responsable de la evolución de la lesión serrada a la displasia y la rápida evolución a la CRC-MSI esporádica. La presencia de la mutación BRAF y la hipermetilación de MLH1 facilitan la diferenciación de lo CRC-MSI esporádico de la CRC-MSI del síndrome de Lynch.

como carcinoma serrado), durante muchas décadas su morfología y características genéticas fueron poco conocidas y, aún hoy, a menudo se descuidan. Estudios previos ya han demostrado el predominio de este tumor en el colon derecho, lo que sugiere una carcinogénesis distinta ³⁶. La presencia de lesiones colorrectales productoras de mucina también se había descrito previamente en la literatura. ³⁷. Sin embargo, solo en 1992, Jass y Smith ⁷ describieron 5 casos de carcinoma serrado productor de mucina, ⁷ que se asemejaba

morfológica e histoquímicamente (PAS) al pólipo hiperplásico, concluyendo, por tanto, derivar de lesiones serradas que también producen mucina. ⁷ Estudios posteriores han demostrado que el carcinoma mucinoso estaba relacionado con el aumento de la presencia de la mutación KRAS ^{38,39} y MSI. ^{40,41}.

En 1996, Torlakovic y Snover, ⁴² definieron las lesiones serradas como “un grupo de lesiones con configuración de cripta en diente de sierra, originalmente diagnosticadas como “pólipos hiperplásicos”. ⁴²



En 1997, Messerini et al ⁴⁰ informaron una menor tendencia a infiltrar el crecimiento en tumores con inestabilidad de microsatélites, en comparación con los tumores con MSI bajo o Microsatélite estable (MSS). ⁴⁰

El LSS, inicialmente llamado pólipo serrado o adenoma, finalmente fue reconocido como un precursor del CCR serrado, con histología mucinosa, dilucidando la

carcinogénesis colorrectal serrada a través de la vía CIMP, asociada con la mutación del protooncogén BRAF, como la principal vía de carcinogénesis del CCR-MSI esporádica, según lo descrito por Jass Jr en una revisión en 2005. Actualmente, CCR-MSI-H representa del 15 al 35% de todos los casos de CCR. 4,6-10 (Figura 7).

Los tumores con la mutación BRAF V600E se derivan más comúnmente de lesiones sésiles, indiferenciadas, de tipo histológicamente mucinoso, predominan en el colon derecho y son más prevalentes en mujeres > 60 años. 43

En 2008, Torlakovic et al 8 diferenciaron el adenoma seroso seroso del adenoma serrado tradicional, que representa alrededor del 1% de las lesiones serradas, con mayor riesgo de malignidad y peor pronóstico, que puede manifestarse con MSI a través de la mutación BRAF y alta CIMP (en el colon derecho) o sin inestabilidad de microsatélites (microsatélite estable - MSS) por mutación de KRAS con CIMP bajo, predominantemente en el colon izquierdo, o con BRAF y KRAS salvaje. 4,5,8,31

Aunque su carcinogénesis es acelerada, CCR con Alta-MSI tiene un pronóstico más favorable en su fase inicial, con menor tendencia al crecimiento infiltrante que CCR-MMS o con bajo-MSI. 40 Sin embargo, se caracteriza por una peor respuesta a la quimioterapia anti-EGFR. 4,6,26

Un metaanálisis reciente, realizado en 2017 por Bailie et al, 44 confirmó el aumento del riesgo de pólipos serrados colorrectales en factores externos potencialmente prevenibles asociados con el tabaquismo (RR = 2,47), el alcohol (RR 1,33) y en individuos con un aumento de IMC (RR 1,40), además de una mayor prevalencia en caucásicos que en afroamericanos y hispanos. Por otro lado, los datos sugieren que una dieta rica en folato, calcio o fibra reduce significativamente el riesgo de esta enfermedad. 56 Una dieta rica en carnes rojas y grasas también es un factor de riesgo importante. 44

ASPECTOS BÁSICOS DE LA CARCINOGENESIS COLORRECTAL Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS LESIONES SERRADAS.

Para una mejor comprensión de las lesiones serradas, es necesario comprender la diversidad de carcinogénesis colorrectal, que tiene su origen desde la embriogénesis del colon derecho e izquierdo: el intestino medio embrionario ("embryonic midgut") da lugar al colon ascendente, ángulo hepático y 2 / 3 proximal al colon transversal y el intestino embrionario posterior ("embryonic hindgut ") da lugar al tercio distal del colon transversal, ángulo esplénico, colon descendente, sigmoides y recto).

Estas diferencias se reflejan posteriormente en la microbiota intestinal, en las expresiones genéticas y epigenéticas multifactoriales y, en consecuencia, en el fenotipo y pronóstico del cáncer colorrectal, según su localización en el intestino, variando según factores adicionales relacionados con el individuo, además de factores ambientales, como: género, edad, obesidad, estilo de vida, hábitos alimenticios, tabaquismo, entre otros. 46

En general, la carcinogénesis colorrectal sigue tres vías principales:

- **Vía de inestabilidad cromosómica** (CIN – *Chromosomal instability*)

Descrito por Volgestein y Fearon en 1988, 47 está representado por la secuencia adenoma-carcinoma, inicialmente descrita por Morson en 1968 48 teniendo su transición adenoma-carcinoma confirmada por Muto y colaboradores en 1975. 49 Es reconocida como la principal vía de carcinogénesis, presente en más del 70% de todos los casos de CCR. De forma simplificada, se produce a partir de mutaciones de los genes supresores de tumores APC, KRAS y p53, con evolución natural de adenoma tubular a malignidad

en la secuencia adenoma-carcinoma, inicialmente de forma lenta, durante un período de 10 a 15 años. Este concepto de evolución lenta de adenoma tubular a malignidad se basó en un estudio retrospectivo inicial en Mayo Clinic - EEUU, realizado por Stryker y colaboradores en 1987,⁵⁰ antes del advenimiento de la colonoscopia, con pólipos colorrectales no tratados seguidos, observando un riesgo acumulativo de cáncer en 5, 10 y 20 años del 2,5%, 8% y 24% respectivamente.⁵⁰

Hasta 1990, la secuencia adenoma-carcinoma era la única vía reconocida de carcinogénesis colorrectal, representada por el adenoma tubular, CCR).⁴⁷ Los adenomas tubulares son más fácilmente susceptibles de identificación endoscópica, ya que son en su mayoría sésiles y, más raramente, de morfología plana, lo que permite establecer programas de prevención secundaria del CCR mediante el cribado endoscópico de forma más eficaz con identificación y resección de las lesiones implicadas.

En cuanto a la nomenclatura de displasia, según la clasificación de tumores gastrointestinales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019,¹¹ se prefiere el término displasia para las lesiones tubulares del intestino y la terminología de neoplasia intraepitelial actualmente se reserva exclusivamente para lesiones del páncreas, la vesícula biliar y el árbol biliar, las cuales se clasifican como de grado bajo o de grado alto. Actualmente no se recomienda el término "carcinoma in situ", que equivale a displasia de alto grado en el tracto gastrointestinal, o neoplasia intraepitelial de alto grado, que varía según su ubicación.¹¹

Vía Inestabilidad de microsatélites (MSI – *Microsatellite instability*)

La secuencia adenoma-carcinoma derivada del adenoma tubular puede ocurrir por dos vías: la vía de inestabilidad cromosómica que representa el

70% de los casos de CCR o vía la vía de inestabilidad de microsatélites (MSI) de origen genético en el Síndrome de Lynch, con el concepto de "Adenoma tubular acelerado".^{4,5,26}

La MSI ha sido más conocida en los últimos años y está presente en aproximadamente el 15% de los casos de CCR, con un 3% relacionado con el síndrome de Lynch. MSI se caracteriza por la pérdida de reparación en secuencias repetidas de ADN (llamadas regiones microsatélites) que se produce como resultado de una mutación genética autosómica dominante en uno de los genes supresores de tumores de reparación de errores de emparejamiento MML1, MSH2, MSH6 y PMS2 o mediante deleciones en EPCAM (ligadas a la mutación del gen MSH2), siendo representadas por el Síndrome de Lynch. La mutación genética autosómica dominante conduce a la inactivación / silenciamiento de estos genes MMR con la consiguiente pérdida de expresión de las proteínas MMR correspondientes, con pérdida de la reparación de secuencias de ADN repetidas, llamadas regiones microsatélites. El error de reparación en las regiones de microsatélites se denomina inestabilidad de microsatélites.^{4,5,26}

El síndrome de Lynch tiene una lesión precursora de CCR-MSI como adenoma tubular, con un concepto de "adenoma acelerado", con una alta prevalencia de CCR y tumores extracolónicos en individuos jóvenes, en promedio a los 45 años^{4,5,26} (* el tema del síndrome de Lynch se trata en otro capítulo de este libro).

El CCR con Alta-MSI (CCR-MSI-H) tiene como característica principal la localización predominante en el colon derecho, mucinoso y con reacción linfocítica tipo Crohn, que puede ocurrir: 1- en síndrome de Lynch por transmisión genética autosómica dominante, derivada del adenoma tubular, o 2- esporádicamente, a través de la carcinogénesis serrada, la más común, derivada de

las lesiones serradas, con MSI, a través de la mutación BRAF y/o CIMP. 4,5,26 (Figuras 7 y 8).

El diagnóstico de MSI en el tumor puede ser mediante Inmunohistoquímica (IHC) o el Test de MSI por PCR, siendo el IHC más rentable, ya que valora la presencia de la mutación MSH6 con mayor sensibilidad que el test de MSI por PCR. 4,5,26

Vía alternativa: secuencia serrada

BRAF, fenotipo metilador de isla CpG - CIMP (CpG island methylator phenotype) y KRAS: secuencia serrada

Desde 1990 se ha descrito la ruta alternativa a la secuencia adenoma-carcinoma, siendo reconocida la secuencia serrada (vía serrada) como la vía

principal, responsable de alrededor del 15-30% de todos los casos de CCR, representados por lesiones neoplásicas serradas. 4,10,14,20,51 Cuando es esporádico, CCR-HMSI se asocia con la edad avanzada, siendo más común en mujeres y en el colon derecho. 46 (Figura 7).

A nivel molecular, los principales cambios que caracterizan la vía serrada son una carcinogénesis colorrectal compleja multifactorial y heterogénea, aún no muy conocida, desencadenada por mutaciones secundarias a fenómenos epigenéticos (de origen adquirido), y que actualmente se reconocen: 1- Fenotipo metilador de las islas CpG (citosina - fosfato - guanina) - CIMP, 2- mutación del protooncogén BRAF y raramente 3- mutación KRAS.

Mecanismo de Inestabilidad de microsatélites (IMS) en CRC IMS esporádico – Vía serrada

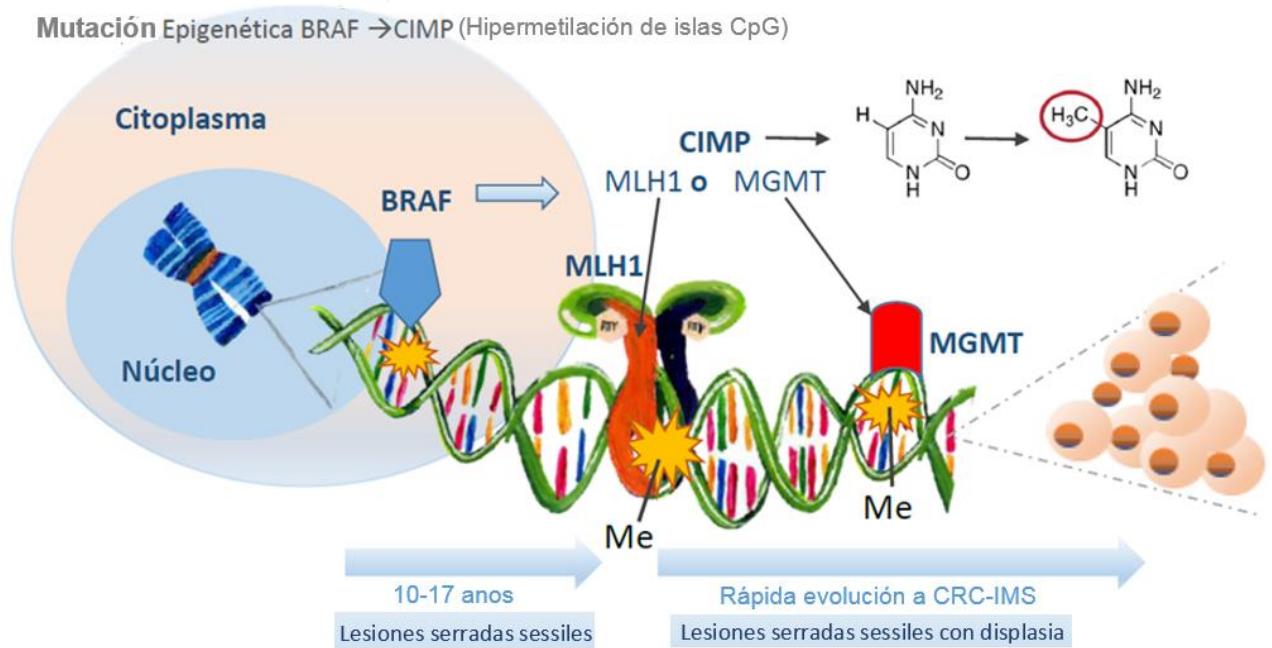


FIGURA 8 – Mecanismo de inestabilidad de microsatélites en CRC esporádico, representado por la vía serrada. La mutación del protooncogén BRAF ocurre inicialmente y es responsable de la mayoría de los casos en la evolución a la lesión sésil serrada. El fenotipo de hipermetilación de las islas CpG (CIMP), con una mutación epigenética del gen MLH1, es responsable de la evolución a la lesión serrada serrada con displasia, evolucionando rápidamente a CCR-MSI. La vía CIMP también puede conducir a la mutación del gen MGMT. Arte gráfico: Luana Santos Louro y Bicalho F Assis, RV.

1 - Fenotipo metilador de islas CpG (CIMP):

Es la principal vía de carcinogénesis en la secuencia serrada, representando el 20% de todos los casos de CCR, representado por CCR-MSI-H esporádico. ^{4,5,26} (Figuras 7 y 8).

El Fenotipo de Metilación de las Islas CpG (Citosina - Fosfato-Guanina) - CIMP se caracteriza por la unión o reemplazo de un grupo metilo en la citosina en el ADN, a través de un fenómeno epigenético (adquirido y no hereditario), que conduce a una hipermetilación anormal de genes supresores tumorales de reparación de errores de apareamiento (genes MMR), promotores de la reparación de secuencias de ADN repetidas, con la consiguiente inactivación y silenciamiento de estos genes, con la consiguiente pérdida de producción de las proteínas de reparación de errores de apareamiento correspondientes y falla en la reparación de secuencias de ADN repetidas (regiones de microsatélites), que conducen a la inestabilidad de los microsatélites, de manera similar a lo que ocurre en el síndrome de Lynch, pero sin alterar la secuencia de ADN original, lo que representa una ruta alternativa de carcinogénesis colorrectal. ^{4-6,9,10,25,26,27,52,53,54}

Las epimutaciones por CIMP ocurren con mayor frecuencia en los genes MLH1 (MLH1 metilado) y MGMT, que se metilan y, rara vez, en los genes MSH2. Aproximadamente del 30 al 50% de los CCR muestran evidencia del fenotipo CIMP. El concepto molecular de CIMP, como parte del mecanismo de carcinogénesis colorrectal, se consolidó mediante la identificación de la vía de secuencia serrada, en la que participa desde el inicio hasta la progresión de los adenomas a malignidad. ^{4,5,26,31,32,51,55}

CIMP induce el fenotipo de lesiones neoplásicas serradas, representadas con mayor frecuencia por lesión serrada sessile (LSS), lesión serrada sessile

con displasia (LSSD) y rara vez por adenoma serrado tradicional (AST), que tiene un papel importante en la evolución de LSS a LSSD por hipermetilación del gen MLH1 (MLH1m), en el concepto de senescencia (MSI es un evento tardío en la carcinogénesis). ^{56,57}

Se consideran dos formas del fenotipo CIMP: CIMP alto con alta inestabilidad de microsatélites (CIMP-H: fenotipo de metilación de islas CpG - alto) y CIMP bajo (CIMP-L: fenotipo de metilación de islas CpG - bajo) con baja inestabilidad de microsatélites. ^{25,58}

CCR-CIMP-H se localiza con mayor frecuencia en el colon derecho y tiene características histológicas de carcinoma mucinoso o pobremente diferenciado, a menudo con MSI y asociado con la mutación BRAF. Los genes más frecuentemente alterados por el mecanismo CIMP-H incluyen hMLH1, (también presente en el síndrome de Lynch, pero en forma de mutación genética autosómica dominante y en adenomas tubulares), lo que confiere al CCR un mejor pronóstico en su fase inicial, con menos incidencia de metástasis. El fenómeno CIMP también puede ocurrir por hipermetilación del gen MGMT, con peor pronóstico. ^{4,5,31,32,51,55}

La hipermetilación del gen MLH1 a menudo se puede asociar con la mutación del protooncogén BRAF, lo que conduce a CCR MSI-H (con alta inestabilidad de microsatélites). Por otro lado, aunque los CCR serrados rara vez pueden ser microsatélites estables (MSS - microsatélites estables) o presentar un bajo MSI (MSI-L - microsatélite inestabilidad baja) localizados predominantemente en el colon distal y rectal, se representan por AST derivado de la mutación KRAS y / o asociado frecuentemente a metilación del gen MGMT, con peor pronóstico, comparado con CCR MSI-H. ^{4,5,26,31,32,51,55}

Los genes p16 / CDK-N2A y EPHB2 también se describen raramente. ⁵⁵

Estas vías pueden superponerse durante la carcinogénesis, lo que aumenta su complejidad y dificulta la interpretación del diagnóstico desde el punto de vista de la biología molecular y su aplicación en la práctica clínica. ⁵¹

1.1- Hipermetilación de los genes supresores de tumores MLH1

(MLH1 metilado - MLH1m), a menudo asociados con la mutación del protooncogén BRAF, ^{4,5,26} presentes en el 69% al 78% de los casos de CCR MSI-H con MLH1 metilado. ⁵⁹ La mutación del gen MLH1 metilado es frecuente en LSS y LSSD y rara en AST. ⁶⁰ La MSI es un fenómeno tardío en la evolución de la lesión serrada al cáncer. Actualmente, la participación de CIMP está bien establecida a través de la mutación del gen MLH metilado, en el desarrollo de displasia histológica de LSS a LSSD. ^{56,57}

La mutación genética MLH1 está presente en aproximadamente el 40% de los pacientes con síndrome de Lynch, con transmisión genética autosómica dominante. El mecanismo de epimutación del gen MLH1 por hipermetilación (MLH1m) todavía se conoce poco. La presencia de hipermetilación del gen MLH1 o la presencia del gen BRAF, a menudo asociado con MLH1 metilado, ayuda a diferenciar el CCR esporádico del Síndrome de Lynch. ³²

1.2- Hipermetilación del gen MGMT

(metilguanina-ADN metiltransferasa). La epimutación del gen MGMT induce la inactivación de su proteína correspondiente, con la consiguiente deficiencia de la enzima O6-metilguanina-ADN metiltransferasa. ^{4,5,61}

Esta vía está relacionada predominantemente con la secuencia serrada, y el cáncer evoluciona a partir de las lesiones neoplásicas serradas, más comúnmente LSS y LSSD. ⁴⁻⁶ La presencia de la mutación MGMT le da a CCR un peor pronóstico, representando 27-40% de los casos de CCR metastásico. La epimutación de MGMT metilado se considera un biomarcador de metástasis y falta de respuesta a la quimioterapia EGFR, y eventualmente puede asociarse con mutaciones RAS (KRAS, NRAS), con estabilidad de microsatélites (MSS) o fenotipo de MSI bajo (MSI-L). La lesión de AST serrada se relaciona con mayor frecuencia con la mutación KRAS, con CIMP bajo. ^{4-6,26,54,61,62}

2- Mutación del protooncogén BRAF:

La mutación BRAF se asocia comúnmente con la hipermetilación del gen MLH1; estos dos fenómenos son responsables de la inestabilidad de microsatélites (IMS) de origen epigenético, más frecuentemente asociado a adenoma serrado, con evolución natural a CCR-MSI esporádica, que representa del 15 al 35% de todos los casos de CCR. ^{4-6,9,25,26,27,53,54}

La mutación BRAF se puede encontrar en lesiones neoplásicas serradas, representadas por focos de criptas aberrantes, pólipos hiperplásicos de tipo microvesicular, LSS, LSSD y AST. ⁶³

La mutación BRAF es un fenómeno temprano en la carcinogénesis colorrectal, generalmente vinculado al fenotipo de metilación de las Islas CPG (CIMP), y puede ser responsable de la génesis del adenoma serrado y, en consecuencia, del RCC con MSI metilado alto. ⁶² Un metaanálisis reciente en 2019 demostró una prevalencia del 10% de la mutación BRAF en todos los casos de CCR, pero con gran heterogeneidad regional, además de una prevalencia del 6,53% en todos los CCR metastásicos. ⁶⁴ La mutación BRAF ocurre en

aproximadamente 69-78% de los casos esporádicos de adenocarcinoma serrado MSI-H (CCR-HMSI) con mutación MLH1 metilada.⁵⁹

El gen BRAF produce las proteínas BRAF V600E y V600K. Esta mutación se identifica en la lesión neoplásica o tumor colorrectal, preferiblemente mediante la técnica de PCR o mediante secuenciación de ADN de próxima generación (NGS - Next Generation DNA Sequencing Genetic Test). La inmunohistoquímica es menos sensible porque solo identifica la proteína BRAF V600E.^{6,26,32}

3- Mutación KRAS.

Si bien la mutación BRAF es predominante en la vía serrada, una segunda vía se asocia a la mutación del gen KRAS, que se encuentra en el 37% de los casos de pólipos hiperplásicos, particularmente los del subtipo rico en células caliciformes, así como los representados por AST.⁶³ Los genes KRAS representan componentes de la vía de señalización RAS / RAF / MAPK, implicados en la regulación de la proliferación celular en el tracto digestivo. Las mutaciones de KRAS dan como resultado la activación continua del gen, lo que lleva a un estado incontrolado de proliferación celular autónoma.⁶³

El CCR que se desarrolla por esta vía, generalmente conocida como vía serrada tradicional, está más

comúnmente representado por el adenoma serrado tradicional, con peor pronóstico que los que se desarrollan por la vía serrada.^{4,6,63}

El CCR con mutación KRAS puede presentarse como MSS (microsatélite estable) o como MSI-L (Lower-MSI), ubicado predominantemente en el colon distal y rectal, representado por AST.^{4-6,26,31,32,51,55}

Las mutaciones de BRAF y KRAS en lesiones serradas de colon son mutuamente excluyentes⁶³ y individualmente se consideran marcadores predictivos de peor diferenciación, lo que confiere un peor pronóstico y habitualmente resistencia a la quimioterapia anti-EGFR, tomando como ejemplo los fármacos panitumumab y cetuximab.^{4,26,27}

DIFERENCIAS EN EL CRC-MSI-H ESPORÁDICO DEL SÍNDROME DE LYNCH.

El CCR MSI-H esporádico es morfológicamente similar al CCR-MSI dMMR (Deficiencia reparadora del Síndrome de Lynch), presentándose en el colon derecho, con histología mucinosa, con reacción linfocítica tipo Crohn, diferenciada por la ausencia de antecedentes familiares (ausencia de los Criterios de Amsterdam o Bethesda modificados), debido al

CRC MSI-H esporádico	CRC MSI-H de síndrome de Lynch
Adenocarcinoma mucinoso	Adenocarcinoma mucinoso
Edad > 65 años	Jóvenes (edad a partir de 20 años) promedio 45 años
Sin antecedentes familiares de CRC	Criterios clínicos (Amsterdam ou Bethesda)
Derivado de lesión serrada sésil	Derivado de adenoma tubular
Mutación epigenética → Metilación MLH1 (o MSH2, MGMT y BRAF)	Mutación genética autosómica dominante (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

TABELA 2 – Diferencias en el CRC MSI-H esporádico del síndrome de Lynch.

concepto de senescencia con presentación más frecuente en la edad > 60 años (en comparación con la presentación en edad joven - 45 años en SL. Desde el punto de vista de la biología molecular, el CCR El MSI esporádico tiene un fenotipo de hipermetilación (CIMP) del gen MLH1, que lo diferencia de la mutación genética autosómica dominante del gen MLH1 en LS, pudiendo presentar más raramente la mutación en el gen MGMT, diferenciándose con mayor frecuencia, en la práctica clínica, por la presencia de la mutación epigenética del gen BRAF (proteínas V600E y V600K), a menudo ligada a la hipermetilación del gen MLH1, identificado preferentemente por la técnica de PCR inmunohistoquímica (IHC) que evalúa la proteína V600E. Por lo tanto, estos biomarcadores moleculares predictivos pueden ayudar a diferenciar el CCR-MSI-H esporádico del SL.^{4,5,26,31} la presencia de la mutación BRAF o hipermetilación de MLH1 o MGMT (fenotipo CIMP) en CCR-MSI confirma la condición esporádica de CCR MSI-H. ^{4,5,6,26,27,65}

ASPECTOS ENDOSCÓPICOS DE LESIONES NEOPLÁSTICAS SERRADAS

Para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones neoplásicas serradas, es importante contar con una evaluación de alta calidad en colonoscopia, con el fin de reducir el cáncer de intervalo (desarrollo de CCR en pacientes sometidos a colonoscopia), y deben observarse los siguientes factores de calidad: examen completo del colon con una tasa de intubación cecal > 95% ; la adecuada preparación del colon ^{21,66,67} en > 85% de los casos es uno de los principales factores de alta calidad en la colonoscopia, maximizando la detección de lesiones planas serradas y lesiones > 5 mm ^{21,67,68} con un mayor beneficio en dosis fraccionarias, como se demostró en un metaanálisis reciente de Zawaly et al, en 2019. ⁶⁹ La polipectomía completa

también se considera un factor de alta calidad. ^{21,67,68}

Otro factor de calidad importante es el tiempo de extracción del dispositivo de más de 6 minutos, excluyendo el tiempo de polipectomía. ⁷⁰ La tasa de detección de lesiones serradas proximales varía proporcionalmente con el tiempo de extracción del dispositivo. Puede ser necesario un tiempo mínimo de retiro de 8 a 9 minutos para la detección adecuada de lesiones serradas. ⁷¹

Las guías de control de calidad en colonoscopia recomiendan la evaluación del desempeño del endoscopista como prueba de un factor de alta calidad, enfatizando la adecuada tasa de detección de adenomas (RAM) como factor de riesgo independiente de cáncer de intervalo, lo que sugiere una tasa de detección mínima: ADR. > 30% para hombres y > 20% para mujeres en una prueba de cribado para pacientes de riesgo medio (fuera del contexto de cribado previo de sangre oculta en heces - guaiaco o FIT). ^{21,67,72} La tasa de detección de adenoma en el seguimiento pospolipectomía debe ser del 37-39% en 3 años y del 46-51% en 5 años. ^{73,74,75} Kamisnki et al ⁶⁶ en estudios de cribado demuestran que los pacientes cuya colonoscopia fue realizada por endoscopistas con una baja tasa de detección de adenomas (ADR < 20%) tiene un riesgo significativamente mayor (10 veces) de cáncer de intervalo. ⁶⁶ En 2013, Anderson JC et al informaron para los pólipos serrados una tasa de detección ideal del 8% para la detección y el 10% para el seguimiento (P < 0,001). ⁷³ Una frecuencia mínima de detección del 5% de las lesiones serradas en el colon proximal también se considera un factor de alta calidad en la colonoscopia. ⁴

Los estudios sugieren que LSS es una de las principales causas de cáncer de intervalo: considerando la mayor incidencia de cáncer de intervalo en el colon derecho ^{20,76} y que los CCR diagnosticados en los primeros cinco años después de la colonoscopia tenían más probabilidades de

presentar fenotipo de mutación en las islas CpG (CIMP) y inestabilidad de microsatélites.^{20,77} Además de varios factores que pueden contribuir al cáncer de intervalo:

- **Fallo diagnóstico por parte del endoscopista:** las neoplasias epiteliales no polipoides o las lesiones planas son más difíciles de ver, siendo esta la morfología más frecuente del adenoma serrado, además de la localización en el colon derecho y por ser una lesión productora de mucina, cubierta por este.^{13,15,20}

- **Fallo diagnóstico del patólogo:** recientemente, en un gran estudio prospectivo canadiense, con una revisión del deslizamiento de pólipos diagnosticados como hiperplásicos (pólipos <5 mm distal excluidos), cuatro patólogos especializados reclasificaron el 20% de las lesiones proximales y el 17% de las lesiones > 5 mm como P / ASS.⁷⁸

- **Difícil diferenciación de P / ASS de lesiones no neoplásicas** mediante cromoscopia magnificada según la clasificación estándar de Kudo de Pit tipo I, que se confunde con pólipo serrado no neoplásico.⁷⁹

- **Carcinogénesis acelerada:** fenotipo MSI con carcinogénesis acelerada en la secuencia serrada, lo que sugiere una evolución más rápida a malignidad.²⁰

- **Pólipos ≥10 mm o pólipos múltiples:** en la actualidad, los datos en la literatura todavía son limitados para evaluar el riesgo de lesiones neoplásicas metacrónicas avanzadas, incluida la CCR en pacientes con LSS o pólipos hiperplásicos >10 mm en un examen de colonoscopia inicial, considerando 1 a 2 LSS <10 mm como predictores de bajo riesgo.²¹ Melson et al en 2016,⁸⁰ demostraron que la frecuencia de neoplasia metacrónica avanzada en pacientes bajo vigilancia con LSS de bajo riesgo (<10 mm y sin displasia en número <3) en un examen inicial, es mayor que en pacientes

con adenoma tubular de bajo riesgo solo y similar a los pacientes con adenoma tubular de alto riesgo.⁸⁰

Además del mayor riesgo de CCR en pólipos ≥10 mm, un mayor número de pólipos también puede aumentar el riesgo de CCR, por ejemplo, en pacientes con 5-10 pólipos serrados, lo que requiere una evaluación adicional, según el juicio clínico. Un estudio reciente de Egoavil C et al,⁸¹ de individuos con múltiples pólipos colónicos > 10, 50% serrados, pero sin criterios de SPS, demostró un aumento del CCR en este grupo (SIR 0,74), equivalente al de los pacientes con SPS (SIR- (0,51) El riesgo también se incrementó en familiares de primer grado (SPS = 3,28 y pólipos serrados múltiples = 2,79).^{81,82}

- **Localización proximal:** riesgo aumentado de adenoma posterior en presencia de P / ASS proximal avanzado, con OR = 3,14 en presencia de 3 o más adenomas ≥ 3 adenomas, tras una colonoscopia⁸³ a los 5,5 años y el seguimiento de la colonoscopia es el recomendado por las guías. 3 años. Los datos de la literatura muestran que el cáncer de intervalo se presenta con mayor frecuencia en el colon derecho.^{84,85} Aunque controvertido, algunos estudios sugieren que la presencia de LSS sin displasia de colon proximal en la colonoscopia inicial, aumenta el riesgo de neoplasia metacrónica (OR = 3,14)⁸³ y, en consecuencia, se asocia con mayor riesgo de neoplasia de intervalo.^{77,86,87} La evidencia es insuficiente para recomendar un tratamiento diferente para los pacientes con adenoma proximal, como valor predictivo aislado de lesiones metacrónicas avanzadas.

Aunque no son estudios exclusivos de lesiones serradas, un gran estudio retrospectivo alemán demostró que el adenoma proximal no se asocia con una mayor frecuencia de lesiones de alto grado, siendo los factores de riesgo más

altos el adenoma > 10 mm (OR 10,36), la edad del paciente > 65 años (OR 1,26) y mujeres (OR 1,15).⁸⁸ y un análisis reciente de 8 ensayos aleatorizados, mostró que la ubicación del adenoma en el colon proximal no era un factor de riesgo independiente para el cáncer de intervalo.⁸⁹ Demostraron que los principales factores de riesgo de cáncer de intervalo fueron: 1 - adenoma \geq 10 mm (OR 1,96), 2 - adenoma plano (OR 2,47) y 3 - mujeres (OR 1,37) en comparación con los hombres.⁸⁹ Por lo tanto, la evidencia es insuficiente para recomendar un seguimiento diferenciado en pacientes basado exclusivamente en la localización proximal de los adenomas.²¹

Se postula que una de las causas más probables del aumento de cáncer de intervalo en el colon proximal es la mayor agresividad de las lesiones en esta localización (carcinogénesis acelerada), encontrada con mayor frecuencia en los adenomas serrados, además de la mayor frecuencia de pérdida de lesiones en el colon proximal en la colonoscopia.^{20,83}

- **Riesgo aumentado de adenomas sincrónicos avanzados convencionales en pacientes con lesiones serradas,**^{90,91,92} principalmente en presencia de LSS en colon derecho y / o > 10mm^{83,91,93} con OR 3,24 para LSS > 10 mm en el estudio de Li D et al.⁹¹

Aunque controvertidos, algunos datos recientes sugieren que la presencia de lesiones serradas sincrónicas con adenoma tubular en la exploración inicial aumenta el riesgo de adenoma metacrónico avanzado,²¹ como demostraron estudio de Melson et al en 2016,⁸⁰ descrito anteriormente, con una frecuencia de neoplasia metacrónica avanzada (incluida la LSS > 10 mm) del 18,2% en pacientes con adenoma convencional de bajo riesgo (1 a 2 adenomas tubulares con displasia de bajo grado <10 mm) asociados con LSS de cualquier número o tamaño en comparación con el 7,8% en el adenoma convencional de bajo riesgo sin LSS

coexistiendo, además de demostrar un aumento de riesgo = 17,9% para LSS <10 mm y 15,9% para adenoma de alto riesgo y / o 3 adenomas convencionales sin LSS.^{21,80}

El riesgo de neoplasia metacrónica avanzada aumenta principalmente en presencia de adenoma coexistente avanzado en el examen inicial con una lesión serrada en cualquier número, tamaño y sin displasia, como lo demostraron Pereyra L y colaboradores en 2016⁹⁴ y Anderson JC et al en 2018.^{95,96,97} En el estudio de Anderson JC et al,⁹⁵ en el análisis de datos del registro poblacional de colonoscopia, se demostró un aumento de adenoma metacrónico de alto riesgo en pacientes que tenían un adenoma aislado de alto riesgo en un examen inicial con OR = 3,86, aumentando para OR = 5,61 en presencia de lesión serrada sincrónica, siendo aún mayor en presencia de AST sincrónica con OR = 16,04, cuando se compara con el grupo de pacientes con exploración inicial normal. En este estudio, el aumento de la frecuencia de adenoma metacrónico de alto riesgo en pacientes con adenoma convencional de alto riesgo en el examen inicial fue del 18,2% y para el LSS no sincrónico del 2,9%. La coexistencia de adenoma de alto riesgo con LSS en la exploración inicial aumentó el riesgo de adenoma metacrónico avanzado del 18,2% al 46,4%. Los pacientes con adenoma de bajo riesgo asociado con LSS en la exploración inicial también tenían una mayor frecuencia de adenoma metacrónico de alto riesgo del 18,4% y LSS metacrónico > 10 mm del 8,2%. La frecuencia de LSS metacrónica > 10 mm en pacientes con LSS aislada en el examen inicial fue del 9,6%, aumentando al 12,3% si LSS > 10 mm (OR = 14,34), con OR 9,7 para AST aislada en el examen inicial, en comparación con un riesgo del 1% si adenoma convencional avanzado en el examen inicial.^{21,95,96}

Symonds E et al informaron un resultado similar en 2019, en un seguimiento de 50,3 meses (índice de

riesgo de adenoma de alto riesgo aislado HR = 2,04; LSS de alto riesgo + adenoma de alto riesgo HR = 3,20; LSS de bajo riesgo + adenoma de alto riesgo de FC = 2,20).^{96,98}

Sin embargo, un pequeño estudio de cohorte, retrospectivo de Macaron et al, no mostró un mayor riesgo de adenoma metacrónico avanzado, pero informó un aumento en el LSS metacrónico ≥ 10 mm, exclusivamente en pacientes con LSS en el examen inicial.^{21,99}

- **Resección incompleta:** también es una de las principales causas de neoplasia metacrónica avanzada o cáncer de intervalo. Los estudios confirman que los adenomas serrados y las lesiones ≥ 20 mm presentan un mayor riesgo de resección incompleta.^{13,15,21}

Un estudio prospectivo de Pohl et al en 2013¹⁰⁰ demostró un aumento de 3.7 veces en el riesgo de resección incompleta en adenoma serrado, en comparación con adenoma tubular (31% x 7.2% respectivamente - RR-3.7), además de un mayor riesgo de lesiones neoplásico en general > 10 -20 mm en comparación con < 5 -9 mm (17,3% x 6,8% RR = 2,1). En pólipos serrados de 10-20 mm, este riesgo aumentó al 47,6%.¹⁰⁰ Estos estudios apoyan la resección mediante mucosectomía, cuando se sospecha LSS.¹⁰¹

Una alternativa propuesta para reducir la tasa de resección incompleta después de la mucosectomía de lesiones serradas > 10 mm es el uso de inyección de colorante durante la mucosectomía, para delinear la lesión, como lo demostraron Rao et al,¹⁰² con una reducción en la tasa de recurrencia al 3,6% en 17,8 meses y por Pelise et al¹⁰³ en lesiones > 20 mm. Pelise et al observaron una menor recurrencia acumulada de lesiones serradas > 20 mm reseçadas por mucosectomía que en los adenomas convencionales (6,3% en hasta 6 meses y 7% en 12 meses), y es imperativo utilizar la

técnica adecuada para la resección completa de estas lesiones.¹⁰³

La mucosectomía (EMR - resección endoscópica de la mucosa) también es el método ideal para la resección de lesiones serradas ≥ 10 mm.²¹

La resección por etapas es una causa frecuente de resección incompleta, en comparación con la resección monobloque (OR 4,39), según el análisis de estudios por Ortiz et al. de 2014 (total de 3404 pacientes). En este estudio, la coagulación con plasma de argón no modificó la tasa de recurrencia (OR 1,23).¹⁰⁴ Aunque no es específico para lesiones serradas, Pohl et al.¹⁰⁰ estudiaron la tasa de resección incompleta mediante biopsia inmediatamente después de la resección completa de pólipos de 5-20 mm, incluidos pacientes con y sin REM. La resección incompleta fue más común en pacientes con resección fragmentada (20%) en comparación con la resección en bloque (8,4%), pero no fue un predictor independiente de resección incompleta después del ajuste por tamaño e histología.¹⁰⁰

El metanálisis de Belberdos et al¹⁰⁵ de 33 estudios informó un 20% de riesgo de neoplasia recurrente en la resección por partes en comparación con el 3% en monobloque por mucosectomía (EMR - resección endoscópica de la mucosa), sin diferencias en el grupo de pólipos de 10-20 mm.¹⁰⁵ Los pacientes con resección en lesiones fragmentadas > 20 mm deben tener un seguimiento diferente para descartar lesión residual.^{4, 21}

A pesar de la escasa evidencia científica, la Guía de ESGE-2017 sugiere que P / ASS > 10 mm en el colon derecho debe ser reseñado por endoscopistas con mayor experiencia y con una baja tasa probada de resección incompleta.⁴

Las guías recientes reconocen la importancia de una medición precisa del tamaño de los pólipos para orientar el intervalo de seguimiento

pospolipectomía y, a pesar de reconocer la gran variabilidad interobservador en la estimación correcta del tamaño de estas lesiones, visualmente entre endoscopistas y patólogos, recomiendan, a pesar de la bajo nivel de evidencia, documentación fotográfica y verificación del tamaño del pólipo en relación a la apertura de la pinza o un mango abierto de tamaño conocido.^{21,97} La estimación del tamaño de la patología de la lesión por parte del patólogo puede representar un patrón viable para resecciones en bloque y puede utilizarse para este propósito. En un futuro próximo se esperan mejoras tecnológicas que permitan mediciones precisas en tiempo real.⁹⁷

Por tanto, la presencia de LSS ≥ 10 mm, con displasia o en número ≥ 3 , se considera una lesión de alto riesgo para neoplasias sincrónicas o metacrónicas avanzadas.⁴

La evidencia sobre los riesgos de neoplasia metacrónica asociada con lesiones serradas y pólipos hiperplásicos ≥ 10 mm está evolucionando, a pesar de la incertidumbre sobre si los pólipos hiperplásicos ≥ 10 mm representan lesiones asociadas con un mayor riesgo. Estas lesiones deben tener un seguimiento diferenciado. Sin embargo, la reciente Guía 2020 del Grupo de Trabajo de EEUU sobre el seguimiento pospolipectomía sugirió evitar la inclusión de LSS y pólipos hiperplásicos en definiciones como adenomas de alto y bajo riesgo o neoplasia avanzada, que se mencionan por separado debido a su relevancia.²¹

TÉCNICAS AVANZADAS PARA AUMENTAR LA DETECCIÓN Y DIFERENCIACIÓN DE LESIONES NEOPLÁSTICAS COLORECTALES

Existe una amplia variación entre los endoscopistas en la detección de lesiones serradas en el colon

proximal, lo que conduce a una proporción significativa de lesiones invisibles, además de la posibilidad de una identificación incorrecta en la valoración de la lesión por parte del patólogo, lo que dificulta el diagnóstico de estas lesiones.¹⁰⁶

Con el fin de minimizar el fracaso diagnóstico, se han propuesto técnicas endoscópicas avanzadas como la cromoendoscopia virtual o con colorante y dispositivos de mayor resolución y dispositivos adicionales para maximizar la detección y diferenciación neoplásica de estas lesiones.¹⁰⁷ Sin embargo, los estudios son heterogéneos y existe controversia sobre el aumento de la tasa de detección de adenomas en dispositivos de alta definición con luz blanca, en comparación con la cromoscopia virtual en estudios con NBI (*Narrow Band Imaging*), FICE (*Flexible spectral imaging color enhancement*) e i-SCAN (*surface and contrast enhancement*).⁴

Como se informó en una revisión Cochrane reciente, aunque no exclusivamente para lesiones serradas, pero obviamente incluidas, varias nuevas tecnologías avanzadas son prometedoras y han mostrado una mejora en la diferenciación de las lesiones neoplásicas.¹⁰⁷

A pesar del bajo grado de evidencia, la Guía de ESGE - 2019 sugiere que la endoscopia de alta definición y el tinte virtual o cromoendoscopia, así como dispositivos complementarios, pueden usarse en pacientes de riesgo medio para aumentar la capacidad del endoscopista de detectar adenoma.¹⁰⁸

Dispositivos de alta definición:

A pesar de los estudios heterogéneos, la tecnología NBI de alta definición, que ha estado disponible clínicamente desde 2005, ha mostrado un pequeño aumento en la tasa de detección de adenomas (RAM), en comparación con la luz blanca estándar,¹⁰⁹ principalmente en lesiones planas, como lo

demuestra un ensayo aleatorio en 2011 ¹¹⁰ y un metanálisis en 2012, ^{111,108} y en lesiones serradas en el colon derecho. ¹¹¹

Un metaanálisis de 4422 pacientes en 2011 ¹¹³ mostró que la endoscopia de luz blanca de alta definición, en comparación con el dispositivo de luz blanca estándar, ofrece un beneficio del 3,8% en la detección de pólipos (tasa de detección de adenoma = ADR). ^{4, 108,113}

Aunque no fue un estudio exclusivo para lesiones serradas, un ensayo controlado aleatorizado de Rastogi et al en 2011, ¹¹⁰ también demostró una diferencia significativa en el aumento en la detección de adenomas planos (9.5% vs.2.4% P = 0.003) y adenomas en colon derecho (34,0% frente a 19,0%, P = 0,001) en dispositivos de alta definición en comparación con dispositivos de luz blanca estándar, respectivamente.^{108,110} Un metaanálisis en 2012, ¹¹¹ comparando NBI con luz blanca, incluyendo 3049 individuos, confirma este pequeño aumento en la detección de adenomas, más evidente en lesiones planas. ¹¹¹

Sin embargo, además de la revisión Cochrane, en 2012 ¹¹⁴ cuatro metanálisis de más de 3000 pacientes, ¹¹⁵⁻¹¹⁷ comparando NBI con luz blanca de alta definición, no demostraron una mejora significativa en la tasa de detección de adenomas (RAM), siendo poco probable que mejore detección de pólipos serrados. ^{4, 108,109,111,112,114 - 117}

Dos ensayos controlados aleatorios recientes, ¹¹⁸⁻¹¹⁹ descrito en la guía ESGE 2019, ¹⁰⁸ postularon que se requieren dos generaciones de evolución en los colonoscopios para aumentar significativamente la tasa de detección de adenomas (RAM). ^{108,118-119}

Un metaanálisis reciente en 2019, ¹²⁰ de 11 TRC, demostró, en NBI de alta definición, un aumento significativo en la detección de adenoma en comparación con el dispositivo de luz blanca de alta definición (OR 1,14: HD-WLE 42,3% X 45,2%

HD-NBI), pero solo en preparación de mejor calidad que la media o en NBI de segunda generación. ^{108,120} Un estudio controlado y aleatorizado reciente con I-Scan ¹²¹ mostró un resultado favorable con un aumento de la detección de pequeñas lesiones, lesiones planas y adenomas en el colon derecho. ^{121,108,}

Estos estudios muestran que el efecto beneficioso de aumentar la detección de pólipos es clínicamente marginal.¹⁰⁸

Algunos estudios han demostrado que una combinación de cromosendoscopia y perfusión de agua puede mejorar la tasa de detección de adenomas. Un ensayo controlado aleatorizado reciente demostró que la colonoscopia subacuática total (usando agua con la válvula de aire cerrada durante la inserción, seguida de inspección de la mucosa debajo del agua), no aumenta significativamente la detección de adenomas, además de aumentar el tiempo y en consecuencia el costo del examen. ¹⁰¹

El análisis reciente de tres estudios aleatorizados multicéntricos de colonoscopia en tándem consecutivos: “*Third Eye Retroscope, FUSE o endo-Ring*” demostró que la tecnología redujo las tasas de falla diagnóstica para adenomas <10 mm en el colon (≤5 mm: 17% X 38%, 6-9 mm: 8% X 44%), lesiones planas (9% X 52%; P = 0,014), sin ventaja para adenomas ≥10 mm y adenomas avanzados.

La tecnología (*Third Eye Retroscope*) permite ver detrás del pliegue, ¹²² aunque más eficaz aumenta el tiempo de examen. ¹²³

Un análisis reciente de 3 ensayos multicéntricos aleatorizados de colonoscopia consecutiva: retroscopia del tercer ojo, FUSE o endo-Ring demostró que la tecnología de visualización posterior y plegada redujo las tasas de falla diagnóstica de adenomas <10 mm en todo el colon (≤5 mm: 17% X 38%, 6-9 mm: 8% X 44%),

lesiones planas (9% X 52%; P = 0,014), sin ventaja para adenomas ≥ 10 mm y adenomas avanzados.¹²⁴

Aunque una tecnología FUSE reciente (endoscopia de espectro completo) que permite una vista de alta resolución de 330 grados ha demostrado ser efectiva en algunos estudios para reducir el fracaso diagnóstico, como se demostró en un estudio multicéntrico aleatorizado en 2014,¹²⁵ un estudio reciente de Hassan C et al observó que no hubo diferencia en la detección de LSS.¹²⁶

En estudios recientes se ha propuesto el uso de dispositivos distales en el colonoscopia (endocap, endocuff y endoring) para aumentar la detección de lesiones serradas en el colon, con resultados contradictorios.¹²⁷ Aunque los estudios controlados aleatorizados con el Endocuff original, que no excluyen las lesiones serradas, han mostrado un aumento de la RAM de hasta el 14,7%,^{128,129,130} además de la alta frecuencia de abrasiones mucosas por parte del dispositivo, su uso rutinario no fue efectivo para aumentar el número de pacientes con uno o más adenomas detectados, como se informó en el gran estudio holandés de van Doon et al en 2017.¹³⁰ En cuanto a la aplicación del dispositivo "Endocuff-vision" de segunda generación (un dispositivo de polipropileno unido al extremo del dispositivo, con una parte fija y una fila de ocho salientes suaves, que se pliegan hacia atrás durante la inserción del dispositivo y se tiran hacia adelante durante la retirada, sujetando los pliegues del colon), aunque sin un estudio específico para lesiones serradas y con un bajo nivel de evidencia científica, un metaanálisis reciente demostró un aumento de la RAM en pacientes con cribado de riesgo medio.¹³¹

Un ensayo aleatorizado controlado multicéntrico reciente en 1772 pacientes con colonoscopia de visión endocuff demostró un aumento general de la RAM del 36,2% al 40,9% (P = 0,02), además de una mayor detección de LSS. El incremento de ADR fue mayor en el colon izquierdo, donde los pliegues

son más prominentes y pueden ser estabilizados por el dispositivo.¹³²

En cuanto a la colonoscopia con tapón de anillo, un reciente estudio controlado aleatorizado de 562 pacientes no observó una mejora estadísticamente significativa en la RAM o en la detección de LSS.¹³³

Un metaanálisis reciente de ensayos controlados aleatorios en 2019 de 13,631 pacientes asignados al azar (6694 para aparatos de luz blanca de alta resolución y 6937 para dispositivos distales y endocromoscopia: de estos, 4059 para dispositivos distales - DA; endocap, endocuff y endoring), exclusivamente para evaluar el aumento en la detección de LSS, la colonoscopia con dispositivos distales, no demostró beneficios significativos en el uso de dispositivos distales para el aumento en la detección de LSS (RR, 1,21; P = 0,45).¹²⁷ Sin embargo, son necesarios más estudios que confirmen las ventajas de estas nuevas tecnologías y su aplicación clínica, principalmente para la detección de lesiones serradas.

Cromoendoscopia en lesiones serradas

Por sus características, el diagnóstico y diferenciación de lesiones serradas es difícil mediante la colonoscopia de luz blanca convencional, siendo facilitado por el uso de equipos de alta definición. La cromoendoscopia en colonoscopia se introdujo en la década de 1970 y se caracteriza por la aplicación de colorantes de contraste, que no se absorben delineando los detalles morfológicos de la mucosa, como el azul de metileno y el más utilizado, el índigo carmín (en la concentración de 0,2% a 2%), con el fin de facilitar la diferenciación de lesiones neoplásicas,¹³⁴ y se puede utilizar de forma específica para una lesión o pancolónico.

Los estudios informan que la cromoendoscopia aumenta 4 veces la detección de los adenomas y mejora la detección de pólipos serrados.⁴ Estudios

con evidencia aparentemente consistente han demostrado que la cromoscopia mejora la detección de pólipos premalignos en el colon y el recto, lo cual se informó en 2016, en una revisión Cochrane, que incluyó 7 ensayos prospectivos aleatorizados con 2727 pacientes. En este estudio, el número de individuos con 3 o más lesiones fue cuatro veces mayor en cromoscopia en comparación con la colonoscopia convencional, pero solo cuando los estudios con colonoscopia de alta resolución fueron excluidos del grupo control (OR 4,63).¹⁰⁷

Un ensayo aleatorizado y controlado en 2017, que incluyó a 1.065 pacientes, comparó la CE pancolónica de rutina con un dispositivo de luz blanca de alta definición y mostró un aumento en la tasa de detección promedio del adenoma por paciente (0,79 x 0,62 p 0,005), pero no en la RAM y en frecuencia de detección de LSS.¹³⁵

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado en 2019, de un programa de detección de cáncer colorrectal basado en la población (CONSCOP) de 741 pacientes, demostró que la cromoescopia con tinte índigo carmín al 0,2%, en pacientes sometidos a cribado preventivo, en comparación con el grupo de luz blanca estándar (45 = 12% de 381 pacientes x 23 = 6% de 360 pacientes, respectivamente, razón de posibilidades = 1 · 96 [IC 95% 1 · 16–3 · 32; p = 0 · 012), aumenta la detección de lesiones serradas en el colon proximal, en comparación con el grupo control OR = 1,96 (45/381 pacientes = 12% en comparación con 23/360 pacientes = 6% en el grupo de control p = 0,012), con un aumento medio del tiempo de examen de 6,3 minutos También encontraron más lesiones serradas en todo el colon en el grupo de cromoscopia (81 = 21% x 51 = 14% OR 1,66 P = 0,012). Concluyeron que la cromocolonoscopia es segura y económicamente viable en un programa de cribado de CCR basado en la población.¹³⁶

En las últimas dos décadas, la cromoescopia virtual se ha utilizado como una nueva herramienta de tecnología avanzada, sustituyendo la cromoescopia convencional por colorantes, con el objetivo de facilitar la diferenciación y mejorar la detección de lesiones neoplásicas, y ha demostrado ser una excelente alternativa, siendo actualmente representado por 3 sistemas principales de cromoescopia virtual: 1- NBI (imágenes de banda estrecha) de Olympus, 2- FICE (mejora de color inteligente Fuji) de FUJINON e i-SCAN de Pentax, imágenes de autofluorescencia (AFI - imágenes de autofluorescencia). Una imagen trimodal combina endoscopia de alta definición con autofluorescencia y NBI para mejorar la detección y diferenciación de lesiones neoplásicas.¹⁰⁷ Usando Clasificación NICE (NBI), endoscopistas experimentados han logrado una concordancia del 93% de los intervalos de vigilancia realizado mediante diagnóstico óptico y patología en tiempo real, y un > 90% de valor predictivo negativo para lesiones rectosigmoideas.¹³⁷ Mientras tanto, los efectos de la cromoescopia virtual pancolónica para aumentar la detección de pólipos son limitados.¹⁰⁷

Metanálisis de Parikh et al. En 2016,¹³⁸ de 13 estudios, demostró que a pesar de ser prometedora, la Cromoscopia Virtual a través de la ampliación NBI no ofrece una ventaja significativa para la detección de P / ASS. El diagnóstico diferencial de las neoplasias serradas no está amparado por la clasificación NICE, del NBI, ya que se clasifican como TIPO I, que pueden confundirse con el pólipo hiperplásico, por lo que no se recomienda su uso para tal fin.¹³⁸

La Clasificación I-SCAN fue desarrollada para el diagnóstico óptico, basada en las clasificaciones Kudo y NICE, evaluando el color, patrón de superficie epitelial y patrón vascular. Después del entrenamiento, once endoscopistas demostraron sensibilidad del 79%, especificidad del 86% y

precisión diagnóstica del 81% en los adenomas.
109,139

La clasificación endoscópica del patrón capilar-vascular de las lesiones colorrectales, descrita por Teixeira CR et al.¹⁴⁰ En 2009, analiza el patrón capilar superficial delgado de la mucosa normal y las lesiones colorrectales - “patrón de microvasos magnificados”, a través de FICE. El patrón vascular se divide en 5 subtipos, según el número, morfología y distribución de los vasos sanguíneos: Los tipos capilares I y II se caracterizan por unos vasos pequeños (cortos), rectos y escasamente distribuidos; tipos III a V por numerosos capilares alargados y tortuosos, distribuidos irregularmente.¹⁴⁰ Esta clasificación es reconocida por permitir la diferenciación de neoplasias serradas de pólipos hiperplásicos y proporciona una buena precisión para el diagnóstico diferencial de pólipos colónicos, como lo reporta la Guía ESGE 2016.¹⁰⁹ En cuanto a la concordancia entre observadores, la Clasificación del patrón vascular de Teixeira CR¹⁴⁰ demostró una mejor concordancia (interobservador = 0,8 e intraobservador 0,73 y 0,88).^{109,141} Mientras que la Clasificación NICE (desarrollada para el NBI), aplicada a videos de pólipos grabados con FICE para diferenciar pólipos hiperplásicos, presentó una precisión del 77%, con concordancia interobservador de 0.51 e intraobservador de 0.40, no siendo esta clasificación adaptable a cambios entre los métodos de imágenes avanzados de NBI a FICE.¹⁴² Se ha demostrado que la clasificación endoscópica internacional NBI es limitada para el diagnóstico de biopsia óptica LSS.¹⁴³

Por tanto, debemos ser muy cuidadosos a la hora de interpretar la biopsia óptica al utilizar la Clasificación NICE para diferenciar lesiones serradas, especialmente en lesiones clasificadas como tipo I si se localizan en colon derecho > 5 mm, y su menor adaptación al uso de magnificación FICE, siendo recomendada la clasificación el

patrón vascular de Teixeira CR,¹⁴⁰ según la guía ESGE 2016.¹⁰⁹

Con el fin de corregir el fallo de la clasificación NICE / JNET en el diagnóstico de biopsia óptica para la diferenciación de pólipo hiperplásico de LSS < 10 mm, según un informe reciente de la Guía de ESGE 2016¹⁰⁹ y la Guía británica, en 2017,⁴ la Clasificación WASP “*Workgroup Serrated Polyps and Polyposis*”,¹⁴⁴ un grupo de trabajo de poliposis serradas y pólipos, ha sido recientemente validado. Esta clasificación combina la Clasificación NICE Tipo I con al menos dos de los cuatro factores característicos ligados a las lesiones serradas, para su diagnóstico, siendo: 1- Superficie en forma de nube; 2- Borde indefinido; 3- Forma irregular; 4- Manchas oscuras dentro de las criptas. Se ha informado de una precisión del 84% y un valor predictivo negativo del 91% para lesiones pequeñas. La precisión del diagnóstico óptico inicial fue de 0,63 al inicio del estudio, mejorando tras seis meses de entrenamiento, llegando a 0,84 (IC 95%: 0,81 a 0,88), considerando el diagnóstico de alta confianza con valor predictivo negativo de 0,91.^{4, 109,144}

Los resultados de los estudios de cromoendoscopia virtual para la detección de LSS son contradictorios. En un metaanálisis reciente de 17 estudios controlados aleatorizados en 2019,¹²⁷ exclusivamente para evaluar el aumento de detección de LSS, se aleatorizaron 13.631 pacientes (6.694 pacientes con colonoscopia de alta resolución con luz blanca, 4.059 para colonoscopia asistida con tapa distal y 2.878 pacientes con cromoendoscopia : imagen de autofluorescencia: NBI, imagen de luz azul: FICE e i-Scan): en 10 estudios, la tasa de detección de LSS fue similar en los dos grupos de endomicroscopía (6,9% - RR 1,29) y dispositivos de alta resolución con luz blanca (5,3%), con mejor resultado en el grupo NBI (3,7% - RR 2,04) en comparación con los equipos de luz blanca de alta resolución (1,9%).

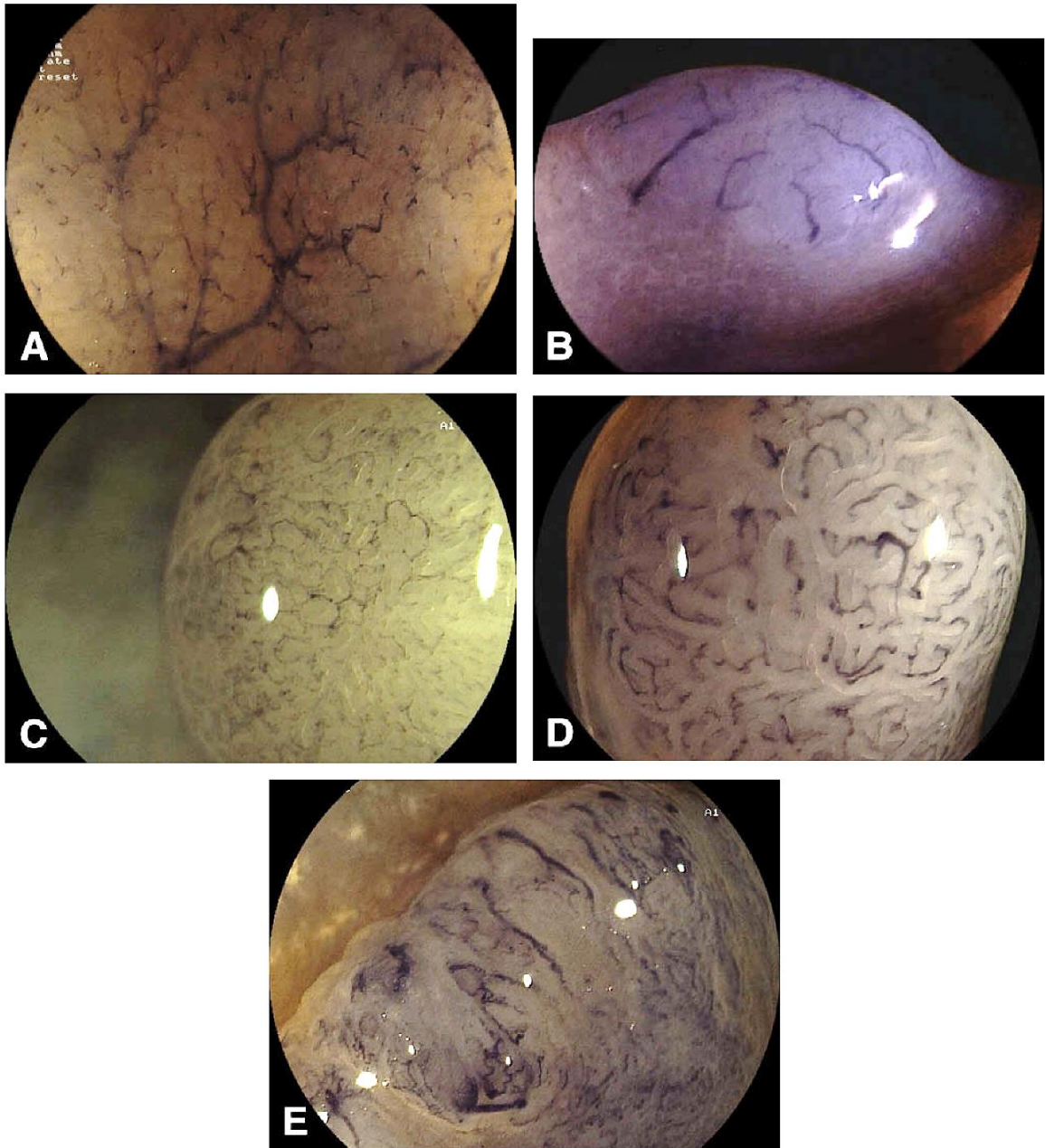


Figura 1. Clasificación del patrón de vasos capilares endoscópicos. La caracterización de los vasos se definió en relación con la morfología y disposición del patrón vascular normal del epitelio colorrectal. A, Tipo I: patrón normal compuesto por vasos capilares subepiteliales delgados de forma lineal y disposición regular que rodea las criptas mucosas. B, Tipo II: este patrón presenta hipovascularidad o capilares marginales de mayor espesor, curvos o rectos pero uniformes, sin dilataciones, y la disposición pericriptal no es destacable. C, Tipo III: numerosos capilares de diámetro más fino, irregulares y tortuosos, con frecuentes dilataciones puntuales, y afinándose en forma de espiral, mostrando una notable disposición periglandular. D, tipo IV: numerosos vasos sanguíneos largos, espirales o rectos, de diámetro más grueso y escasas dilataciones, en posición vertical, rodeando las glándulas vellosas. E, tipo V: pleomorfismo de capilares y distribución y disposición anormales; Numerosos vasos heterogéneos gruesos con disposición caótica son la característica predominante. De Teixeira CR et al. ¹⁴⁰

Concluyeron que, excepto en NBI, la cromosocopia no mejoró la tasa de detección de LSS.¹²⁷

La Guía ESGE 2019¹⁰⁸ concluyó que la cromosocopia aumenta la tasa de detección de adenomas (RAM) y pólipos. Sin embargo, su implementación en la rutina (en el cribado CCR) puede ser difícil debido a consideraciones prácticas y costos adicionales.¹⁰⁸ La colonosocopia virtual por tomografía computarizada (colonografía por TC) tiene una alta tasa de fracaso en la detección de LSS avanzada o con LSSD, en comparación con la colonosocopia convencional, y no se recomienda como método de detección.¹⁴⁵

POST-POLIPECTOMÍA TRAS LESIONES NEOPLÁSTICAS SERRADAS

La colonosocopia es un método seguro para la detección y la vigilancia del cáncer colorrectal y sus efectos adversos se han reducido en los últimos 15 años. Un metaanálisis reciente demostró en la colonosocopia diagnóstica un riesgo muy bajo de complicaciones con estimaciones de 0,05%, 0,25% y 0,003% para perforación, sangrado y muerte, respectivamente. La polipectomía tuvo una tasa de perforación de 0,8 / 1000 pacientes y sangrado pospolipectomía de 9,8 / 1000 pacientes.¹⁴⁶ Sin embargo, estos riesgos pueden aumentar en pacientes ancianos y comórbidos.⁹⁷

La atención de endoscopistas y gastroenterólogos a las recomendaciones de la guía para el seguimiento pospolipectomía es fundamental para reducir el uso excesivo de la colonosocopia, con riesgos innecesarios y reducción de su rentabilidad, además de la infrautilización que aumenta el riesgo de cáncer de intervalo.^{13,15,97, 147} Un metaanálisis reciente, que incluyó 16 estudios, mostró una baja adherencia de solo el 48,8% (37,3% - 60,4%) de los casos a las recomendaciones actuales, siendo el

intervalo entre exámenes más largo (42,6%) o inferior al recomendado (7,9%).^{97, 148} La colonosocopia de vigilancia representa alrededor del 40% de las colonoscopias realizadas. La vigilancia pospolipectomía inadecuada tiene un impacto negativo en la eficiencia de la colonosocopia. La Guía ESGE-2020⁹⁷ recomienda proporcionar una recomendación por escrito para el paciente, con el programa de vigilancia poscolonosocopia pospolipectomía, considerando todos los factores endoscópicos, histológicos y relacionados con el paciente, sugiriendo la participación del endoscopista en esta recomendación.⁹⁷

Algunas guías recomiendan diferentes seguimientos para el control pospolipectomía en lesiones serradas y algunos autores sugieren protocolos de vigilancia específicos, sin embargo, en su mayoría basados en seguimientos de adenomas convencionales y el riesgo a largo plazo de CCR después de la extirpación de adenomas convencionales y de pólipos serrados.²¹

Los factores de riesgo sugeridos que guían el seguimiento mediante colonosocopia incluyen:

- el tamaño de las lesiones ≥ 10 mm^{20,88,89}
- o número ≥ 3 ,^{20,83}
- edad > 65 años, considerando el concepto de senescencia del camino serrado^{20,88}
- Los estudios son controvertidos y no existen estudios de alto nivel sobre la ubicación proximal como factor de riesgo independiente para lesiones posteriores, con estudios desfavorables^{20,88,89} y otros estudios favorables, como Schreiner et al, en 2010,⁸³ que demostraron un mayor riesgo del número de adenomas posteriores en presencia de P / ASS proximal (OR = 3,14), después de una colonosocopia de 5,5 años, con un aumento del riesgo de lesiones avanzadas posteriores en presencia de LSS avanzado sin displasia de colon proximal en el examen inicial (OR 2,17);⁸³

- Se cree que el sexo femenino es un factor de riesgo de lesiones avanzadas posteriores y de cáncer de intervalo, en comparación con los hombres.⁸⁹ Sin embargo, no existe una recomendación diferente con respecto al sexo.

Como recomendó inicialmente el panel de expertos en 2012, la LSSD (incluso si se define como displasia de bajo grado) debe considerarse como equivalente a un adenoma tubular con displasia de alto grado,²⁰ actualmente se caracteriza como lesiones serradas avanzadas, con seguimiento por colonoscopia diferenciado con intervalo más corto.^{4,6,21,96} La vigilancia de los pacientes es fundamental después de la eliminación de todas las lesiones serradas (LSS, LSSD y AST) en una colonoscopia de alta calidad. Existen pequeñas variaciones en las recomendaciones de intervalos de colonoscopia en las diferentes guías, basadas en estudios heterogéneos, lo que dificulta su interpretación.²¹

Datos recientes, aunque no individualizados para las lesiones serradas, sugieren basar el intervalo de vigilancia en dos colonoscopias previas, considerando el examen inicial de alto riesgo, no recomendado por las guías.^{147,149,150,151,152} En el estudio retrospectivo de Park et al, en 2015,¹⁵² en 4143 pacientes, se demostró un riesgo de neoplasia avanzada posterior después de una segunda colonoscopia normal, si la primera colonoscopia con pólipos de bajo riesgo era 3,07 (P = 0,001) y después de la primera colonoscopia con pólipos de alto riesgo = 7,88 (p = 0,001), en comparación con dos colonoscopias normales.¹⁵²

La Guía del Grupo de Trabajo de EEUU-2020²¹ sobre el seguimiento después de una colonoscopia y polipectomía recomienda para los pacientes con pólipos hiperplásicos <10 mm y en el número <20 un seguimiento mediante colonoscopia como en un examen normal en 10 años. Hasta la fecha, no existen estudios publicados sobre el riesgo de

neoplasia metacrónica avanzada o pólipos serrados grandes en pacientes con pólipos hiperplásicos aislados en el colon proximal al sigmoide. Sin embargo, la Guía del Grupo de Trabajo de EE. UU. - 2020,²¹ evalúa que en caso de duda sobre la formación del patólogo local para distinguir entre LSS y PH, en presencia de PH <10 mm en el colon derecho, el médico puede optar por seguir recomendaciones como en LSS <10 mm.²¹

En un gran estudio reciente de 122,899 participantes,¹⁵³ seguido durante 10 años, hubo un mayor riesgo de CCR (HR = 4.07) para adenomas avanzados y LSS ≥10 mm (HR = 3.35). No hubo un aumento significativo del riesgo de CCR en pacientes con adenomas no avanzados (<10 mm y sin factores histológicos de displasia de alto grado o componente vellosos) (HR 1,21; p=0,52) o para LSS <10 mm y sin displasia (HR 1,25; p=0,38), sugiriendo colonoscopia en los 3 años posteriores a la polipectomía del adenoma avanzado y cuestionando la necesidad de un seguimiento más intensivo en pólipos no avanzados o LSS <10 mm.¹⁵³

A pesar del grado de evidencia bajo a moderado, la Guía del Grupo de Trabajo de EE. UU., en 2020²¹ recomienda para pacientes con resección completa de 1-2 LSS <10 mm, un seguimiento de 5 a 10 años, similar al aplicado a los adenomas convencionales <10 mm o número <3.²¹ Del mismo modo, la Guía de seguimiento pospolipectomía de la ESGE de 2020⁹⁷ recomienda no realizar un seguimiento diferenciado para los pacientes con 1-4 adenomas <10 mm con displasia de bajo grado independiente del componente vellosos o cualquier lesión serrada <10 mm sin displasia, que puede volver al grupo de detección con colonoscopia cada 10 años.⁹⁷

Para simplificar la estratificación del riesgo, algunas guías como Guía de la Sociedad Británica de Gastroenterología / Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña y Salud Pública

de Irlanda / Inglaterra de 2020, incluyen pólipos adenomatosos y serrados para la vigilancia de los pacientes después de la resección.⁹⁶ Como demostraron Sano et al, en 2018,¹⁵⁴ LSS ≤ 5 mm tenía un riesgo muy bajo de contener displasia (≤ 5 mm, 0%; 6-9 mm, 6.0%; ≥ 10 mm, 13.6 %).^{96, 154}

Como recomienda la mayoría de las guías actuales, los LSS ≥ 10 mm se caracterizan como lesiones serradas avanzadas, o LSSD, incluida la AST, como predictores de un mayor riesgo de lesiones metacrónicas similares, lo que guía un seguimiento más temprano durante un período de 3 años.^{4,21,96,97} Con ligeras variaciones, la recomendación de vigilancia de lesiones serradas avanzadas o ≥ 3 LSS < 10 mm es idéntica a la aplicada a los adenomas avanzados convencionales (adenoma tubular ≥ 10 mm, o con displasia de alto grado o con componente veloso) o para adenomas tubulares con displasia baja grado ≥ 3 , seguido de colonoscopia durante 3 años.^{4,20,21}

La reciente Guía de la Sociedad Británica de Gastroenterología / Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña y Salud Pública de Irlanda / Inglaterra en 2020,⁹⁶ también incluye adenomas tubulares y lesiones serradas para recomendaciones de seguimiento post-resección y define las lesiones de alto riesgo como: 1- ≥ 2 pólipos premalignos compuestos por pólipos serrados (excluidos los pólipos hiperplásicos de 1-5 mm en el recto) y pólipos adenomatosos, incluidos los pólipos colorrectales avanzados (pólipos serrados ≥ 10 mm, LSSD, adenoma ≥ 10 mm y adenoma con displasia de alto grado); 2 - ≥ 5 pólipos premalignos. Recomienda seguimiento en 3 años para pacientes con pólipos de alto riesgo y lesión serrada avanzada (definida como LSS ≥ 10 mm o LSSD o AST) o en 5-10 años para pacientes sin pólipos de alto riesgo (individualizados según edad y comorbilidades), sugiriendo un mínimo de biopsias en pólipos más pequeños de recto, que pueden ser descartadas si

son < 5 mm, pudiendo evaluar el concepto económico de biopsia óptica en la práctica clínica, con recuento de pequeñas lesiones que tras ser reseçadas podrían descartarse.⁹⁶

La Guía del Grupo de Trabajo de EEUU 2020²¹ diferencia la recomendación de seguimiento según el número de 3-4 LSS < 10 mm para el seguimiento en 3-5 años y el número de 5-10 LSS < 10 mm para el seguimiento en 3 años.²¹ En la ESGE de seguimiento pospolipectomía, en 2020,⁹⁷ de manera similar, se recomendó un seguimiento de 3 años para LSS en número ≥ 5 , o cualquier pólipo serrado ≥ 10 mm o con displasia (muy recomendado y con un grado de evidencia moderado).⁹⁷

La mayoría de estudios previos admitieron la hipótesis de progresión acelerada a carcinoma en lesiones serradas de colon, en comparación con los adenomas convencionales, lo que ha sido cuestionado en estudios recientes, tras evaluar evidencia reciente de que la evolución de LSS a LSSD puede ser lento, como informaron Bettington et al,¹⁵⁵ quienes informaron un retraso en la evolución de LSS a LSSD de 17 años.¹⁵⁵ Este estudio observó que no hubo diferencia significativa en la edad de los pacientes con LSSD en comparación con aquellos con carcinoma, considerando también la baja prevalencia de LSSD, lo que sugiere, sin embargo, una rápida evolución de LSSD a carcinoma.¹⁵⁵ (Figura 10).

La lenta transformación de LSS a LSSD contribuye al concepto de senescencia, donde vemos cáncer serrado en pacientes mayores. Esta hipótesis también se apoya en el aumento progresivo de la observación de los niveles de metilación en LSS, proporcional al aumento de la edad.^{17,19,156,157} (Figura 10).

Ensari et al¹⁵⁸ concluyó que la observación transversal de la aparición de varios pólipos en diferentes grupos de edad sugiere que el tiempo de



FIGURA 10 - EVOLUCIÓN DE MALIGNIDAD EN LA SECUENCIA SERRADA. Cortesía Histopatológico. Laboratório Virchow – Vitória – ES – Brasil. Endoscopia: Dra. Giovana Gama, IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia - Vitória – ES, Dr. Walton Albuquerque – Hospital Madre Teresa – Belo Horizonte – MG. Arte: Bicalho F Assis, RV.

progresión de P / ASS a RCC es más largo que el observado para la secuencia de adenoma-carcinoma, con al menos 5 años de evolución en cada etapa.¹⁵⁸ Asimismo, O'Brien et al.³¹ estiman que se necesitan al menos 22,8 años para desarrollar una CCR a través de la ruta serrada, en comparación con los 10 años que generalmente se aceptan como el tiempo de malignidad de un adenoma convencional.

La estandarización de los criterios diagnósticos de las lesiones de colon serrado, la estandarización de la nomenclatura, la formación de patólogos y el posible desarrollo de técnicas diagnósticas con mayor precisión son de suma importancia para el seguimiento de los pacientes. Ensari y Cols, observaron una mejor concordancia con patólogos interobservadores, luego de recibir instrucciones de aplicar las reglas de las guías.¹⁵⁹

Estudios de mayor evidencia, no individualizados para lesiones serradas, mostraron recurrencia del 76% en 3 meses y del 96% en 6 meses de lesiones resecaadas en forma fragmentada, sugiriendo que 6 meses sería el momento ideal para evaluar la resección completa.¹⁰⁵ Otro estudio encontró recurrencia en 6-12 meses en 5-9% de los casos, con lesiones de bajo riesgo de aproximadamente 12% de recurrencia y lesiones de alto riesgo de 36% de recurrencia a los 18 meses, lo que respalda la recomendación de un nuevo control en 12 a 18 meses.¹⁶⁰

Para lesiones ≥ 20 mm o resecaadas en forma fragmentada, la guía recomienda un seguimiento por colonoscopia en 3 a 6 meses para descartar lesión residual,^{4,15,97} siendo recomendado por las guías británicas (2017 y 2020) un seguimiento en 2-6 meses, enfatizando que $> 90\%$ de las lesiones residuales pueden tratarse endoscópicamente.^{4,96} La Guía del Grupo de Trabajo de EEUU

recomienda la primera verificación en 6 meses.²¹ Estudios anteriores han sugerido realizar biopsias de la cicatriz en la colonoscopia de seguimiento después de la mucosectomía, para descartar una lesión residual. Sin embargo, la colonoscopia con un dispositivo de alta resolución con luz blanca y eventualmente NBI, tiene alta precisión para predecir la presencia de lesión residual.^{161,162} (Tabla 3).

La Guía ESGE-2020⁹⁷ recomienda el uso de técnicas de cromoendoscopia virtual o con colorante, además de la colonoscopia de luz blanca, como suficiente para la detección de neoplasia residual en cicatriz de polipectomía en forma fragmentada, siempre que esté documentada por imagen y realizada por un endoscopista capacitado, siendo innecesario realizar una biopsia local para su confirmación.⁹⁷ (Tabla 3).

Después de la colonoscopia de seguimiento (post-resección de una lesión ≥ 20 mm o fragmentada) en 3 a 6 meses, si no hay lesión residual local, se observan algunas variaciones en las guías con recomendaciones de control en 1 a 3 años, recomendado por guías anteriores un seguimiento en 3 años.^{4,15} Sin embargo, más recientemente las Guías actualizadas en 2020 recomiendan encarecidamente y con un alto grado de evidencia un control más temprano, después de remover la lesión residual en el primer seguimiento en hasta seis meses, con colonoscopia en 1 año.^{21,97} o en 18 meses^{4,96} seguido de un nuevo control en 3 años.²¹ (Tabla 3).

A pesar del bajo grado de evidencia de recomendación débil, la Guía ESGE 2020⁹⁷ sugiere una colonoscopia en 5 años si no se detecta ningún pólipo que requiera vigilancia en la primera colonoscopia de seguimiento. Si los pólipos que requieren vigilancia se encuentran en el primer seguimiento o en exámenes posteriores, el control debe realizarse en 3 años.⁹⁷ (Tabla 3).

Un gran estudio de cohorte²¹ respalda el seguimiento diferenciado por colonoscopia en <10 años para pacientes con lesiones serradas (5-10 años para 1-2 LSS <10 mm, 3-5 años para 3-4 LSS <10 mm y 3 años para LSS 5-10 años, LSS ≥ 10 mm o LSSD), según el mayor riesgo de LSS metacrónico ≥ 10 mm.²¹ (Tabla 3).

La guía ESGE (Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal)^{15,97} pospolipectomía divide los pólipos serrados en grupos de alto riesgo según el tamaño o la presencia de displasia, pero no especifica el intervalo de seguimiento en pacientes con SPS.^{15,97} (Tabla 3).

La Guía 2020 de la Sociedad Británica de Gastroenterología / Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña e Irlanda / Salud Pública de Inglaterra⁹⁶ también incluye adenomas tubulares y lesiones serradas para seguimiento posterior a la resección como riesgo equivalente para los intervalos de vigilancia, y de manera controvertida, no recomienda un seguimiento diferente para una o más lesiones serradas <10 mm sin criterios clínicos de Síndrome de Poliposis Serrada, justificado por la falta de estudios prospectivos para validar esta recomendación, hasta el momento y por la heterogeneidad entre estudios. Los pólipos hiperplásicos rectales diminutos no se pueden resear.⁹⁶ (Tabla 3).

Todavía no existen datos predictivos fiables de la progresión a malignidad en estas lesiones. Recientemente, la Guía del Grupo de Trabajo de los EEUU - 2020²¹ sobre el seguimiento posterior a la polipectomía informa sobre nuestra comprensión limitada de los riesgos y resultados en pacientes con lesiones serradas, y sugiere evitar la inclusión de LSS y pólipos hiperplásicos en definiciones generalizadas como adenomas de alto y bajo riesgo o neoplasia avanzada, siendo referenciada de forma separada y precisa como: pólipos hiperplásicos, LSS y AST, especificando

Lesiones serradas	Panel Experts 2012 ²⁰	BSG 2017 ⁴	ESGE 2020 ⁹⁷	USMTask force 2020 ²¹	BSG/ACGBI 2020 ⁹⁶
≤20 PH * < 10 mm	-	-		10 años	
PH * ≥10mm	-	-		3-5 años	
Hasta 2 LSS < 10 mm sin displasia	5 años	5 años	10 años	5-10 años	
3 a 4 LSS < 10 mm	-	-	1-4 LSS: 10 años	3-5 años	
≥ 3 LSS	3 años	-	-		
≥ 5 LSS	-	-	3 años		
5 a 10 LSS <10 mm	-	-	-	3 años	
LSS ≥10 mm	3 años	3 años	3 años	3 años	
≥2 LSS ≥10 mm	1-3 años	-	-		
Pólipos de alto riesgo **.	-	-	-		Alto riesgo: 3 años. Bajo riesgo: 5-10 años
LSSD	1 años	-	3 años	3 años	
TSA	Igual LSS	-	3 años	3 años	
LSS ≥20 mm secado en "piecemeal"	-	-	6 meses, 1 año y 3 años	6 meses, 1 año y 3 años	2-6 meses, 18 meses y 3 años
SPS***	1 año	-	-	-	-

TABLA 3 – SEGUIMIENTO TRAS POLIPECTOMÍA DE LESIONES SERRADAS

*PH: pólipos hiperplásicos. **Pólipos de alto riesgo: ≥2 pólipos premalignos, incluido los ≥1 pólipo avanzado (>10mm o con histología vilosa o alto grau) o ≥5 pólipos premalignos. ***SPS: Síndrome de Poliposis Serrada.

Expert panel – (Am J Gastroenterol 2012)²⁰. BSG - British Society of Gastroenterology (Gut 2017).⁴ ESGE - European Society of Gastrointestinal Endoscopy (Endoscopy. 2020)⁹⁷ USMTask Force - US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer (Gastroenterology 2020).²¹ BSG/ACGBI – British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England (Gut 2020)⁹⁶

tamaño ≥10mm y presencia de displasia, para el análisis comparativo entre estudios de estas lesiones como predictores de riesgo.^{21, 97} Se ≥2 pólipos premalignos compuestos por pólipos serrados (excluidos los pólipos hiperplásicos rectales de 1-5 mm) y pólipos adenomatosos, incluidos los pólipos colorrectales avanzados (pólipos serrados ≥10 mm, LSSD, adenoma ≥10 mm y adenoma con displasia de alto grado); 2- ≥ pólipos premalignos.^{4,20,21,96} (Tabla 3).

De acuerdo con la Guía ESGE 2020,⁹⁷ después de un seguimiento de 3 años, si la colonoscopia con pólipos de menor riesgo, el siguiente control se

puede realizar en 5 años y si nuevamente no hay pólipos de mayor riesgo, volver a la detección. Si después de 3 años de control hay presencia de pólipos de mayor riesgo, realizar control en 3 años y, posteriormente, si menor riesgo, control en 5 años.⁹⁷ (Tabla 3).

SÍNDROME DE POLIPOSIS SERRADA

El síndrome de poliposis serrada (SPS), anteriormente denominado síndrome de poliposis

hiperplásica, de manera divergente de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), no se reconoció inicialmente como una enfermedad precancerosa, debido al concepto inicial de poliposis hiperplásica, por ejemplo definición, considerada no neoplásica. En 1996, Torlakovic y Snover,⁴² en un estudio de seis pacientes diagnosticados de poliposis hiperplásica y de carcinoma, demostraron que los pólipos se asemejaban a adenomas serrados y no a pólipos hiperplásicos, caracterizándose por un tamaño mayor, por una distorsión arquitectónica prominente y por núcleos con atipias citológicas, con raras figuras mitóticas en la zona superior, nombrando a estos pacientes como Poliposis adenomatosa serrada.⁴²

Actualmente, aunque aún no se ha especificado, se reconoce el aumento del riesgo de carcinoma colorrectal en el SPS, a menudo a través de la vía serrada.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Varios factores contribuyen a que el SPS sea generalmente infradiagnosticado, como: la ausencia de un fenotipo >100 pólipos en comparación con el PAF, el no reconocimiento de la condición acumulativa del número de pólipos en colonoscopias repetidas para cumplir los criterios diagnósticos, o incluso por no se ha identificado una mutación genética patogénica, ni siquiera considerando su “nomenclatura previa de poliposis hiperplásica”, lo que llevó al antiguo concepto de ser un síndrome caracterizado por “pólipos hiperplásicos benignos sin riesgo de malignidad”. Estos factores hacen necesario un mayor reconocimiento de este síndrome.¹⁶³

Aunque actualmente no existe un patrón genético patogénico identificado, los criterios clínicos, con atención al fenotipo acumulativo de los pólipos serrados en las colonoscopias, permiten el diagnóstico de este síndrome. En 2000, la

Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una clasificación de los primeros criterios clínicos para el diagnóstico de SPS, 187 que fueron revisados en 2010 (OMS-2010)² incluyendo el cambio en la nomenclatura de Síndrome de Poliposis Hiperplásica a Síndrome de Poliposis Serrada (SPS), considerando además de la presencia de pólipos hiperplásicos, el predominio de lesiones serradas como LSS, seguida de LSSD y más raramente AST.¹¹

Según los criterios clínicos de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud, actualizado en 2019, en su 5a edición,¹¹ el SPS se caracteriza por la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- 1- **≥ cinco pólipos serrados (PS) proximales al colon sigmoide, todos ≥ 5 mm, con al menos dos ≥ 10 mm;**
- 2- **> 20 PS de cualquier tamaño, a lo largo del colon, con al menos cinco proximales al recto (en referencia al criterio número 3 de la Clasificación de la OMS de 2010).**

En la Clasificación de la OMS actual - 2019/5 edición, se eliminó el segundo criterio de la Clasificación original de la OMS-2010, que se refería a: "Cualquier número de PS proximal al colon sigmoide en un individuo con un familiar de primer grado con SPS".¹¹

Cualquier subtipo histológico de pólipo / lesión serrada (pólipo hiperplásico, LSS, LSSD, AST o adenoma serrado no clasificado) se incluye para el recuento final del número de pólipos en esta clasificación, acumulativamente en varias colonoscopias.⁸²

Aunque anteriormente se consideraba extremadamente raro, con una prevalencia inicial estimada en 1: 3000, en estudios de

rectosigmoidoscopia, potencialmente subestimado debido al predominio de LSS en el colon derecho no evaluado en estos pacientes.¹⁶⁴ Aunque de un gran estudio que reporta una prevalencia de 1:100.000, según la colonoscopia de 50.148 participantes, con solo 28 personas (0,06%) diagnosticadas con SPS,^{165,166} este síndrome se ha reconocido cada vez más. Aunque la prevalencia real no está bien establecida actualmente, la evidencia reciente en las pruebas de detección con pruebas de sangre oculta en heces o FIT (prueba inmunoquímica fecal) informó una prevalencia estimada de hasta 1:111 (0,9%) individuos, y puede rango de 1:150 a 1:300,^{167,168} y hasta 1:238 (0,42%) en cohortes de cribado primario para el diagnóstico de SPS, cuando se tienen en cuenta las colonoscopias de vigilancia posteriores, como se informa en la guía actual para el cáncer colorrectal hereditario de *British Society of Gastroenterology (BSG)/ Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) – 2020*, considerando el criterio acumulativo de pólipos en colonoscopias posteriores.¹⁶⁹ Aunque los estudios controvertidos sobre su prevalencia, con frecuencia en los programas basados en colonoscopia de aproximadamente 1:2000, el SPS ahora se ha reconocido como el síndrome de poliposis colónica más prevalente, que generalmente ocurre a la edad de 44 a 62 años y predomina en los europeos del norte.^{4,108,166,169}

Un estudio retrospectivo reciente de 3 años, en dos servicios en Australia, con endoscopistas experimentados (RAM 25% -40%), de un total de 15.452 colonoscopias, informó una prevalencia de SPS (criterios 1 y 3 de la OMS) de 1:384 pacientes (40 pacientes = 0,26%), con una edad media de 45 años. Catorce pacientes necesitaron más de un año para acumular suficientes pólipos para alcanzar los criterios de diagnóstico de la OMS (1 y 3 de la OMS-2010) de SPS.¹⁷⁰

El aumento de la prevalencia se puede atribuir a una mejor conciencia clínica y patológica y a una mayor precisión en el diagnóstico endoscópico.¹⁰⁸

En un reciente estudio de cohorte español de pacientes remitidos después del cribado FIT CCR, el seguimiento de todos los pacientes con adenomas serrados proximales triplicó el número de casos adicionales de SPS, reportando una prevalencia de 1:100.¹⁷¹

En 2015, una revisión sistemática de 6 estudios informó una prevalencia extremadamente baja de SPS, en poblaciones de cribado, de 0 a 0,66%, con una prevalencia de 0,34% y 0,66% en el cribado de PSOF y de 0 a 0,09% en el cribado por colonoscopia.¹⁷² Sin embargo, un estudio de cohorte multicéntrico europeo prospectivo, que incluyó a ≥ 1000 personas (50-75 años de edad) sometidas a cribado, con 3 análisis de sangre oculta y personas con dos colonoscopias, durante un período de 5 años, informó una prevalencia de SPS de 0% a 0,5%, aumentando de 0,4% a 0,8% después del seguimiento de la colonoscopia.¹⁷³

También existe una gran heterogeneidad entre la metodología de los estudios. Por lo tanto, se requiere precaución al comparar estudios de cribado y de cohortes basados tanto en PSOF como en colonoscopia, y la variación en la tasa de lesiones serradas entre endoscopistas y patólogos debe considerarse grande en estudios de cribado basados en colonoscopia, incluido un análisis del número de pacientes necesarios para el cribado para establecer una verdadera prevalencia de SPS.¹⁷³

La directriz británica de 2020 llama la atención de los colonoscopistas sobre el diagnóstico de SPS, principalmente en las colonoscopias de cribado de PSOF.¹⁶⁹

Es importante destacar que para el diagnóstico de SPS se deben evaluar los criterios diagnósticos, considerando el número de lesiones serradas, acumulativamente desde la colonoscopia inicial y posterior, por el fracaso diagnóstico de lesiones no vistas en la exploración inicial y diagnosticadas en un examen más detenido.¹⁶⁹

Cowder y col.¹⁶³ concluyó en un estudio de 2012 que el SPS generalmente no se reconoce, por ser una enfermedad poco común, por la falta de reconocimiento de criterios clínicos, porque no se considera el número acumulativo de pólipos en colonoscopias posteriores, además de que muchos pacientes asistido en varias instituciones, lo que dificulta el diagnóstico. En una cohorte de 927 pacientes, observaron que hasta el 1,8% de los pacientes con una lesión serrada en la primera colonoscopia cumplían los criterios para el diagnóstico de SPS, pero solo 3 de los 17 pacientes con SPS tenían su diagnóstico adecuadamente reconocido clínicamente. Este estudio destaca la necesidad de que el equipo multidisciplinario reconozca este síndrome, destacando el papel del patólogo en la alerta del diagnóstico de SPS.¹⁶³

Edelstein et al., en 2013,¹⁷⁴ demostraron que solo el 55% de los pacientes con SPS (24 de 44 pacientes) fueron diagnosticados en la colonoscopia inicial y seis pacientes adicionales fueron confirmados con los criterios de SPS durante el seguimiento por colonoscopia. Por lo tanto, los hallazgos en colonoscopias posteriores deben considerarse para un diagnóstico concluyente.¹⁷⁴

Inicialmente, el riesgo de CCR en SPS fue controvertido. En las últimas décadas, se ha reconocido cada vez más el riesgo de aumento de CCR en SPS. Los resultados de los estudios son heterogéneos e inicialmente demostraron una amplia variación en el riesgo global de CCR en SPS del 7% al 70%.^{169,175} Orłowska, en 2012,¹⁷⁶

informó en SPS un riesgo de por vida de CCR superior al 50%.¹⁷⁶ Sin embargo, se consideró que este riesgo estaba sobreestimado.¹⁶⁶

En un estudio de cohorte retrospectivo en 2013, Jaspersen KW et al.¹⁷⁷ demostraron 52 pacientes con criterios clínicos de SPS, 82% con adenomas colorrectales, 16% con antecedentes personales de CCR y 37% con antecedentes familiares de CCR.^{82,177}

En una serie de casos notificados en los Países Bajos y Estados Unidos, se observó un aumento del riesgo de CCR, incluso durante la vigilancia endoscópica, del 7% en 5 años (cáncer de intervalo). En el estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico de Boparai et al.,¹⁷⁸ con un seguimiento de 5,6 años, en 77 pacientes con SPS diagnosticados en promedio a los 56 años (40-74 años), se identificaron 1984 pólipos (media de 15 pólipos hiperplásicos / paciente) y en 47 pacientes (61%) los pólipos eran ≥ 10 mm. Se realizaron 207 colonoscopias en 5,6 años (promedio de 3 colonoscopias, con un promedio de intervalos de 10 meses entre exámenes (1-96). El cáncer colorrectal ocurrió en el 35% de los pacientes (27 de 77 pacientes): 22 (28.5%) en la colonoscopia inicial y 5 casos de cáncer de intervalo, 4 de los 5 CCR en pólipos serrados de 4-16 mm, con un riesgo acumulado de CCR durante los 5 años de seguimiento del 7%.^{4,82,169,178} con un resultado similar en un estudio de Edelstein et al, en 2013,¹⁷⁴ quienes reportaron recurrencia de P / ASS o adenomas en el 68% de los pacientes sometidos a seguimiento por colonoscopia, con una incidencia de CCR intervalo del 5%.^{4,169,174} Otro estudio retrospectivo de Edelstein et al, en 2015, de 64 pacientes con SPS, de 62 familias, demostró CCR en el 9,4% de los pacientes (6/64), con SIR (razón de incidencia estandarizada) de 18,72 (IC del 95%, 6,87-40,74).^{82,179}

Sin embargo, dos estudios multicéntricos recientes han demostrado una tasa de riesgo baja de CCR en pacientes con SPS sometidos a colonoscopia, después de la extirpación de todos los pólipos de alto riesgo (IJspeert JE - 2015 y Carballal S - 2016¹⁸¹). En 2017, IJspeert et al ¹⁷⁵ en un estudio de cohorte multicéntrico informaron una tasa de riesgo baja de CCR de 1,9/1000 personas / año (IC del 95%: 0,3 a 6,4). En 434 pacientes con SPS, la incidencia de CCR fue del 29% (127/44). De los 260 pacientes en seguimiento, después de la resección de todas las lesiones relevantes, solo dos pacientes fueron diagnosticados de CCR,¹⁷⁵ derivado de pólipos serrados con displasia, adenomas avanzados y presencia de pólipos colónicos proximales grandes o múltiples. Por lo tanto, cuando se realiza una vigilancia estricta, con la extirpación de todos los pólipos > 5 mm antes del seguimiento, el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal parece ser mucho menor. ^{4,169,175,180}

Un estudio español multicéntrico de Carballal et al, en 2016,¹⁸¹ también mostró un bajo riesgo de CCR del 1,9% en 5 años en un grupo de 296 pacientes con SPS, seguido de colonoscopia. ^{4,169,181}

Los estudios actuales sugieren evaluar el riesgo de CCR y el seguimiento mediante colonoscopia en base a pólipos serrados metacrónicos ≥ 10 mm, como factores predictivos de lesión avanzada o cáncer de intervalo. Estudio retrospectivo de 3 años de Wu Y et al, ¹⁷⁰ en dos servicios de Australia, en 40 pacientes con SPS, con una edad media de 45 años, con seguimiento anual por colonoscopia, informó que la detección de adenoma metacrónico o sincrónico fue similar en los pacientes con SPS y en pacientes con LSS esporádica (42% y 55% respectivamente; $P = 0,49$). 2/40 pacientes (5%) fueron diagnosticados de CCR durante el seguimiento de 3 años.¹⁷⁰

MacPhail ME et al, ¹⁸² en un estudio de 87 pacientes, después de la extirpación de todas las

lesiones ≥ 10 mm, en promedio 2,84 colonoscopias (incluido el examen inicial) durante 20,4 meses, eligieron 71 pacientes para seguimiento por colonoscopia con un intervalo ≥ 2 años, según las características y el número de pólipos. En 60 pacientes seguidos durante una media de 19,3 meses, se realizaron una media de 6,74 polipectomías / procedimientos, con predominio de pólipos <10mm, sin cáncer ni cirugía, concluyéndose que el intervalo de 2 años fue seguro para pacientes seleccionados, después eliminación de todos los pólipos ≥ 10 mm. Señalaron que pueden ser necesarias de 2 a 3 colonoscopias para mantener bajo control la carga de pólipos, lo que puede llevar de 1 a 2 años. ¹⁸² Estudio multicéntrico europeo reciente de Bleijenberg et al, ¹⁸³ con seguimiento de SPS, después de la extirpación de los pólipos en exámenes iniciales y posteriores, basó el intervalo de colonoscopia de 1 a 2 años en el diagnóstico de lesión ≥ 10 mm, número e histología, y tampoco mostró diferencia en detección de neoplasia avanzada en un período de 2 años. ¹⁸³

Los adenomas tubulares se encuentran a menudo en SPS.⁸² Rosty C et al en 2012 ¹⁸⁴ informaron en una gran serie de 100 pacientes con SPS que la presencia de adenomas convencionales simultáneos era predictiva de un mayor riesgo de carcinoma en pacientes con SPS (CCR se diagnosticó en 39 pacientes con adenomas convencionales concomitantes, en comparación con pacientes sin CCR ($P = 0,003$)). ¹⁸⁴

No hay informes consistentes con respecto a la presencia de cáncer extracolónico o poliposis en el tracto gastrointestinal superior en SPS. ^{4,82,174} A pesar de informes aislados de cáncer de páncreas en familiares de personas con SPS, esta asociación no ha sido confirmada. ^{4,175,180,185}

RIESGO DE CCR Y SPS EN RELACIONES DE PRIMER GRADO EN SPS

Aunque anteriormente se consideraba un síndrome de poliposis desconocido, ahora el SPS se reconoce como una afección hereditaria. Los estudios informan un mayor riesgo de CCR en familiares de primer grado de pacientes con SPS, aunque aún no se ha identificado un patrón mendeliano de transmisión hereditaria.^{82,169} La prevalencia y el riesgo de poliposis serrada y CCR aún no están bien establecidos en los miembros de la familia. Los estudios iniciales mostraron evidencia de agregación familiar en el SPS, en el que el 50% de los pacientes índice con este síndrome reportaron un familiar de primer grado con CCR.^{4,186,187}

En 2010, Boparai et al¹⁷⁸ en un estudio de 347 familiares de primer grado de pacientes con SPS de 57 familias, demostraron 27 casos de CCR en comparación con la expectativa de 5 casos en la población general ($p < 0,001$), con un mayor riesgo de CCR 5,4 veces, en familiares de primer grado, cuando se compara con la población general ($RR = 5,4$ (IC 95% 3,7 a 7,8), además de 4 familiares de primer grado con criterio clínico de SPS.^{4,82,178}

Ijspeert et al,¹⁷⁵ informaron que el 38,4% de los pacientes con SPS informaron al menos un familiar de primer grado con CCR y 25 pacientes (5,9%) tenían al menos un familiar de primer grado también diagnosticado con SPS.¹⁷⁵ Otros estudios informaron que el 1,3% y el 7,7% de los casos índice SPS tenían un familiar de primer grado con los criterios clínicos correspondientes a la Clasificación OMS-2019 (referidos como criterios 1 y 3 de la Clasificación OMS-2010).^{169, 178,188}

En 2004, Lage et al¹⁸⁷ evaluaron 14 pacientes con SPS, seis de cada 12 pacientes tenían antecedentes familiares de CCR (50%). Se realizaron

colonoscopias a familiares de primer grado de seis familias, con 10/17 (59%) de los pacientes con pólipos, con un paciente con criterio SPS. Agregación familiar de SPS presente en 3/12 (25%) de los familiares de primer grado, lo que justifica la oferta de colonoscopia a estos familiares.¹⁸⁷

Existe evidencia suficiente para realizar colonoscopia en familiares de primer grado de un paciente índice con SPS. En 2010, la Clasificación de la OMS reafirmó el aumento del riesgo de CCR en familiares de primer grado de pacientes con SPS, recomendando la colonoscopia, pero sin información de seguimiento.²

En 2012, Win AK et al,¹⁸⁰ en un estudio retrospectivo de una cohorte multinacional de 1639 familiares de primer y segundo grado de 100 pacientes con SPS, observaron CCR en 102 pacientes (SIR 2.25 $P < 0.001$), con 54 en familiares de primer grado (SIR 5.16 $P < 0.001$) y 48 en familiares de segundo grado (SIR 1.3 $P = 0.04$), además de seis casos de cáncer de páncreas.¹⁸⁰ En 2013, Oquinena S et al¹⁸⁸ en un estudio prospectivo, observaron antecedentes familiares de CCR en familiares de primer grado en el 44,1% de los pacientes con SPS. Se realizó colonoscopia a 78 familiares de primer grado de 34 familias de pacientes con SPS: se observó un caso de CCR y una incidencia de pólipos serrados en el 32% (25/78) de los pacientes, con un 76% con cualquier número de pólipos serrados proximal al sigmoides.^{82, 188}

Aunque estudios previos han demostrado el aumento del riesgo de CCR, esto también ocurre en el concepto de agregación de hogares. La edad media al diagnóstico de CCR en familiares de primer grado de pacientes con SPS varía de 55 a 62 años, siendo raro en < 40 años, siendo el caso más joven reportado a los 25 años.¹⁶⁹

MECANISMO DE CARCINOGENÉISIS Y BIOLOGÍA MOLECULAR EN SPS:

El origen genético del SPS no está claro. Existe una gran heterogeneidad en la vía de carcinogénesis del SPS, habiéndose reportado un probable solapamiento de estas vías, considerando la presencia prevalente de pólipos serrados, asociados a adenomas convencionales, también comúnmente encontrados.¹⁸⁹ Estudios anteriores informan que del 30 al 50% de todos los casos de CCR en pacientes con SPS se producen por el vía serrada,^{16,190} principalmente debido a la metilación del gen MLH1 y la variante patógena BRAF. Las mutaciones de BRAF y KRAS son mutuamente excluyentes.^{26,169,191} En el metaanálisis de 2016, He EY et al¹⁹¹ en 4 estudios más relevantes, observaron MSI en 40% de los CCR y evaluaron las características y diversidad de la biología molecular en SPS:¹⁹¹

- Mutación del protooncogén BRAF: presente en el 73% (IC 95% 65-80%) de los pólipos serrados y el 0% en los adenomas convencionales y el 49% (IC 95% 33-64%) de los CCR.
- Mutación KRAS: en solo el 8% (IC 95% 5-11%) de los pólipos serrados, el 3% (IC 95% 0-13%) de los adenomas convencionales y el 6% (IC 95% 0-13%) del CCR.
- Mutación del gen MLH1: se observó pérdida de expresión del gen MLH1 en un examen IHC en el 3% (95% CI 0-10%) de los pólipos serrados y el 53% (95% CI 36-71%) de los CCR.

La probable existencia de dos o más vías independientes de carcinogénesis colorrectal tiene implicaciones para la prevención del SPS. Una parte de los CCR, ubicados en el colon proximal, pueden desarrollarse rápidamente y / o surgir del adenoma serrado serrado: lesiones planas, difíciles de

reconocer y que requieren una colonoscopia de alta calidad para su identificación.

En cuanto al patrón de biología molecular del SPS, hasta el momento no se han identificado las mutaciones genéticas patogénicas que causan este síndrome. A pesar del fenotipo similar al de los polipos del colon, que mutan en genes raros como SMAD4, BMPR1A, PTEN, GREM1, RNF43 y MUTYH, estas mutaciones no ocurren en la mayoría de los individuos con SPS.^{4, 186,192}

Los pacientes con poliposis asociada a MYH (MAP - poliposis asociada a MUTYH) también pueden tener pólipos hiperplásicos, LSS y AST. Algunos pacientes con MAP pueden cumplir con los criterios clínicos de la OMS para SPS, lo que confunde el diagnóstico. Se necesitan más estudios para interpretar el papel de las variantes patogénicas bialélicas de MYH en SPS. Estudios recientes sugieren considerar las variantes patogénicas bialélicas de MYH como una posible causa de SPS.⁸²

Aún con un nivel bajo de evidencia científica, estudios recientes sugieren considerar mutaciones patogénicas en el gen RNF43 como una de las causas de SPS,⁸² como lo describieron inicialmente Gala MK et al,¹⁹³ en 2014, considerado como un probable biomarcador de alto riesgo de progresión a malignidad, en el contexto de la senescencia, con informes de esta mutación genética en dos de 20 pacientes con SPS, asociado a pólipos serrados múltiples con OR = 3,0 (IC del 95%; 0,9-8,9 p = 0,04).¹⁹³

Posteriormente, en 2015, Taupin et al¹⁹⁴ también identificaron una familia cuyos miembros con SPS presentaban la mutación RNF43, ausente en familiares sin el fenotipo de este síndrome.¹⁹⁴ Yann et al, en 2017,¹⁹⁵ informaron que la mutación RNF43 se encontró en 1 de cada 4 familias con SPS y concomitante con la mutación MLH1 metilada y

la mutación BRAF en el adenoma serrado o carcinoma MSI de pacientes con SPS.¹⁹⁵ A pesar del bajo grado de evidencia científica, en la sospecha de SPS, algunos estudiosos sugieren incluir en la evaluación del panel genético, además de la investigación de la mutación MYH,^{82,166,169} las pruebas para RNF43 y GREM1. Sin embargo, la baja frecuencia de estas variantes patogénicas aún no permite evaluar la relación etiológica en el SPS y su aplicación en el diagnóstico de rutina de este síndrome, siendo necesarios más estudios para establecer esta relación.^{169,192,185}

Por tanto, debido a la ausencia de una mutación genética patogénica identificada con un alto nivel de evidencia, el diagnóstico concluyente de SPS hasta ahora es exclusivamente a través de la manifestación fenotípica, con base en los criterios clínicos actualizados de la OMS-2019 y los criterios de exclusión para otros síndromes de lesiones colorrectales hereditarias, destacando que algunos de estos síndromes pueden presentar lesiones serradas concurrentes.¹⁶⁹

Las recientes Directrices sugieren que los pacientes con SPS sean derivados a centros de estudios genéticos y / o centros de registro de poliposis con el fin de facilitar la identificación de posibles mutaciones genéticas que causan este síndrome⁴ y, aunque todavía con un bajo nivel de evidencia científica, reafirman la importancia de realizar un panel genético multigénico para el diagnóstico concluyente, tras excluir otras causas de poliposis intestinal, en pacientes con criterio clínico <50 años o con antecedentes familiares de varios familiares afectados o en presencia de displasia en cualquier uno de los pólipos.^{82, 169}

Se pueden ofrecer pruebas genéticas según la preferencia del paciente, los antecedentes familiares de CCR o la presencia de factores como adenomas múltiples, que pueden superponerse con otros síndromes de CCR hereditarios. Considerando la

importancia clínica de la identificación de la mutación genética patogénica para el correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente, es fundamental el uso de pruebas genéticas de alta precisión. Estudios recientes consideran que el panel de múltiples genes de próxima generación es más eficiente que la prueba genética de un solo gen o la prueba de secuenciación dirigida a un solo síndrome. Sin embargo, con la expansión del panel de genes, se identifican variantes de significado incierto (VUS - "variante de significado incierto") o variantes patogénicas de significado clínico indeterminado. Sin embargo, no es infrecuente reclasificar el VUS, definitivamente como variante patógena o benigna, enfatizando la necesidad de incluir a estos pacientes en bases de datos específicas de CCR hereditario para su posterior análisis, como una forma de contribuir al diagnóstico concluyente y adecuada vigilancia en alta sospecha de síndromes hereditarios de CCR. Eventualmente, estos pacientes pueden ser contactados para ampliar el panel genético, incluido el análisis de nuevas variantes.^{82,196,197,198}

Estudios recientes demuestran un aumento en la prevalencia de adenomas avanzados, CCR y fenotipo de poliposis colónica (TAP) asociada a la terapia, incluido el SPS, en pacientes después del tratamiento del linfoma de Hodgkin en la infancia o en adultos jóvenes. , con implicaciones para el riesgo de cáncer y el cribado.^{82,199, 200} Rigter LS et al²⁰⁰ informaron en un estudio reciente una alta prevalencia de neoplasia colorrectal avanzada y SPS en pacientes de 40 a 70 años que sobrevivieron al linfoma de Hodgkin, en comparación con el grupo control. : Lesiones neoplásicas en supervivientes de linfoma no Hodgkin en 72% X 45% en el grupo de control (P <0,001); adenomas avanzados 14% x 9% (P = 0,08 y lesiones serradas avanzadas en 12% x 4% (P <0,001) y seis pacientes con SPS x 0 (P <0,001), respectivamente. Este riesgo aumenta

principalmente en pacientes tratados a la edad <35 años, incluidos los niños, el riesgo permanece durante 40 años después del tratamiento y puede estar relacionado con la radioterapia abdominal y la procarbazona.²⁰⁰ El aumento del riesgo de neoplasia avanzada y CCR en supervivientes de linfoma de Hogkin se había descrito previamente, con sugerencia de vigilancia de colonoscopia en estos pacientes, a partir de los 40 años,²⁰¹ o 8 a 10 años después del tratamiento, con colonoscopia cada 5 años o según pautas pospolipectomía, incluyendo seguimiento diferente en pacientes con SPS.²⁰⁰

El SPS puede estar relacionado con el tabaquismo, que, aunque no es una causa, puede intensificar su expresión fenotípica y puede ser un factor de riesgo potencialmente modificable de lesiones colorrectales.^{166,177}

DIAGNÓSTICO Y VIGILANCIA ENDOSCÓPICA EN SPS:

El diagnóstico certero del SPS es importante para promover la orientación y un mejor conocimiento del SPS, para un adecuado seguimiento de los pacientes y sus familiares, considerando que este síndrome es relativamente raro y frecuentemente infradiagnosticado, debido a la dificultad en la detección y caracterización endoscópica e histológica de lesiones serradas, principalmente en el colon derecho. Debido a la importancia de especificar el tamaño (≥ 10 mm), el número y la ubicación de las lesiones serradas para el reconocimiento diagnóstico de este síndrome, la atención a los factores de alta calidad en la colonoscopia es primordial. Una excelente preparación intestinal y el uso de técnicas avanzadas son esenciales para identificar y extirpar todos los pólipos, reducir el riesgo de cáncer de intervalo (desarrollo de CCR después de la colonoscopia), y se debe considerar la experiencia del endoscopista, a través de evaluación de factores

de alta calidad, incluida la monitorización de la tasa de detección de adenomas (RAM).^{4,6,13,20,166,169}

Basado en estudios, fuera del contexto del SPS, pero obviamente relacionado con él, debido a las características de las lesiones serradas con un aumento de hasta 4 veces en la resección incompleta y casi el 50% en lesiones > 10-20mm, en comparación con el adenoma tubular, es más atención por parte de los endoscopistas^{13,15,100} se recomienda reseccionar las lesiones serradas ≥ 10 mm mediante mucossectomía (REM).²¹

La mayoría de estudios y guías sugieren, después de la resección de todos los pólipos > 5 mm, basar el intervalo entre exámenes en el número, tamaño e histología de los pólipos, así como en los adenomas simultáneos, con un seguimiento por colonoscopia que varía de 1 a 3 años.

- Anual hasta la resección de todas las lesiones serradas ≥ 5 mm, con un intervalo más corto si la carga y el tamaño de los pólipos son bajos en las colonoscopias posteriores.²⁰
- 1 a 2 colonoscopias al año, después de la remoción de todas las lesiones proximales, principalmente > 10 mm.^{4,6}
- 1-3 años después de la resección de lesiones > 5 mm.¹⁶⁶ Esta recomendación fue reafirmada recientemente por la Guía NCCN-2020.⁸²
- Anual¹³
- Inicialmente anual y cada 1-2 años después de la remoción de todas las lesiones > 5 mm, según el número, tamaño e histología de las lesiones encontradas.¹⁶⁹

La actual Directriz del Grupo de Trabajo de EEUU sobre el seguimiento después de una colonoscopia y polipectomía en 2020 no hizo recomendaciones específicas para los síndromes de cáncer colorrectal hereditario, incluido el SPS.²¹

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de progresión más rápida a la malignidad, en la secuencia serrada, y el riesgo adicional de lesiones adenomatosas tubulares en pacientes con SPS, la extirpación endoscópica de estas lesiones demuestra ser el tratamiento adecuado para SPS. Por tanto, la vigilancia de la colonoscopia es necesaria para la identificación y extirpación de pólipos, con el fin de interrumpir la evolución natural a CCR. Los estudios han demostrado que el seguimiento mediante colonoscopia, de forma intensiva durante un período de al menos 5 años, reduce el riesgo de CCR. Algunas pautas recomiendan un seguimiento anual.^{4, 13}

Actualmente, se recomienda, para pacientes con SPS, que todos los pólipos > 5 mm sean resecaos en exámenes de colonoscopia,^{166,169} antes del inicio del seguimiento anual o semestral.¹⁶⁹

Una vez extirpados todos los pólipos > 5 mm, la vigilancia debe individualizarse en función de la opinión del endoscopista y de los factores de riesgo del paciente, como el tamaño de las lesiones, la ubicación, el número de pólipos, antecedentes personales o familiares de CCR. La frecuencia de P \ ASS con carcinoma es menor en comparación con el adenoma tradicional, aunque esto es extremadamente raro. El sexo femenino y el tamaño > 10 mm, principalmente los planos, fueron factores de riesgo de CCR coexistente.²⁰²

En un análisis de seguimiento por colonoscopia anual en SPS, después de extirpar todos los pólipos ≥ 3 mm, en promedio durante 3,1 años, un estudio de cohorte en Amsterdam en 2014 mostró un riesgo acumulativo de cáncer del 0%, de adenomas avanzados de 9 % y 34% adenomas ≥ 10 mm. Pocos pacientes (3/41) requirieron cirugía durante un período de 5 años de vigilancia intensiva por colonoscopia anual, sin cáncer. En la evaluación inicial, la cirugía oncológica ocurrió en 26 de 78 pacientes con poliposis extensa o con pólipos de

alto riesgo o endoscópicamente irresecaos.^{4,203} Otro estudio prospectivo similar, con seguimiento anual de SPS después de la remoción de todas las lesiones ≥ 3 mm en 28 pacientes con SPS, mostraron una baja incidencia de CCR. En la exploración inicial se encontraron 359 pólipos hiperplásicos (82,3%), 37 LSS (8,5%) y 36 adenomas tubulares con displasia de bajo grado (8,3%) y CCR avanzado. Durante un seguimiento promedio de 21,5 meses (2-39 meses) en 27 pacientes, se detectaron 86 lesiones adicionales y ningún caso de cáncer en el rango de intervalo.²⁰⁴

Por lo tanto, la colonoscopia inicial predice el riesgo de LSS avanzado posterior y cáncer de intervalo y puede guiar el intervalo de seguimiento para estos pacientes, después de la extirpación completa de todas las lesiones ≥ 5 mm, como se demostró en un estudio reciente.²⁰⁵ La guía británica 2020 recomienda el seguimiento mediante colonoscopia a intervalos de 1-2 años: ser anual después de la resección de todas las lesiones > 5 mm y, si no se identifican lesiones ≥ 10 mm en exámenes de vigilancia posteriores, el intervalo se puede realizar cada 2 años. Esta recomendación se basa en estudios de MacPhail ME et al - 2019¹⁸² y Bleijenberg AG et al - 2020,¹⁸³ que demostraron ausencia de cáncer o cirugía, en el seguimiento de pacientes con SPS con un intervalo de 2 años, después de la extirpación de todas las lesiones ≥ 10 mm encontradas en vigilancia.²⁰⁶

A pesar de la eficacia probada de la reducción de CCR en pacientes con SPS sometidos a un seguimiento intensivo mediante colonoscopia,⁴ estudios previos han calculado un riesgo acumulativo de CCR del 5%¹⁷⁴ al 7% durante 5 años.¹⁷⁸ Sin embargo, este riesgo puede haber sido sobreestimado, como se informa en la guía británica, en 2017⁴, cuando observamos un riesgo 1.9% menor de CCR en 5 años en otros estudios de seguimiento solo después de la eliminación

completa de todas las lesiones de alto riesgo (> 5 mm). 4, 169,175,180,181

La colonoscopia de seguimiento a corto plazo se justifica por la alta incidencia de lesiones serradas sésiles o adenomas tubulares en pacientes con SPS tras la colonoscopia, reportada en un 68% en un estudio de Edelstein et al en 2013¹⁷⁴ y en el 42% de incidencia acumulada de lesiones neoplásicas avanzadas y bajo riesgo de CCR del 3,1% en 152 pacientes con SPS, en un seguimiento de 3 años, en un estudio reciente de Rodríguez-Alcalde et al en 2019.²⁰⁵ En este estudio, los criterios los clínicos I y III de la OMS-2010 y la presencia de lesiones serradas avanzadas en la colonoscopia basal fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de neoplasia avanzada (OR = 1,5; P = 0,04 y OR 2,62; P = 0,02 respectivamente).²⁰⁵

Para evitar fallos diagnósticos y cáncer de intervalo en SPS, es importante lograr una alta calidad en los exámenes de colonoscopia, y se recomienda el uso de un dispositivo de alta resolución con luz blanca.¹⁶⁹ A pesar del bajo nivel de evidencia, Boparai et al, en un ensayo controlado aleatorio en 2011, 22 pacientes con SPS demostraron superioridad del NBI sobre la colonoscopia de alta resolución. Informaron fallo diagnóstico de pólipos en NBI (imágenes de banda estrecha) del 10% y en colonoscopia de alta resolución del 36% (OR 0,21 - 0,0-0,45). En este estudio, la imposibilidad de diagnosticar lesiones planas fue un factor independiente.²⁰⁷ Un ensayo aleatorizado controlado multicéntrico con colonoscopia consecutiva de 52 pacientes con SPS, encontró que la colonoscopia con NBI no redujo significativamente el fracaso diagnóstico: 29% de fracaso para detectar lesiones de colonoscopia en un dispositivo de luz blanca de alta resolución en comparación con 20% en NBI (P = 0,065).²⁰⁸

Varios estudios sugieren que la cromoendoscopia facilita la diferenciación en el diagnóstico de

lesiones neoplásicas y que puede mejorar la detección de pólipos serrados. Aunque estudios previos han demostrado la superioridad de la cromoendoscopia sobre la luz blanca en polipos adenomatosos, no existen estudios con mayor evidencia que demuestren que la cromoendoscopia (virtual o con colorante) ofrezca ventajas en el seguimiento de pacientes con SPS. Sin embargo, en un paciente con múltiples pólipos, la cromoendoscopia puede ayudar a definir el fenotipo.¹⁶⁹

A pesar de estudios con resultados contradictorios, la Guía ESGE 2019 sobre imágenes avanzadas para la detección y diferenciación de neoplasias colorrectales, basada en estudios que reportan una mejora en la tasa de detección de LSS, sugiere, con evidencia de calidad moderada, el uso de una alta definición y Cromoendoscopia con colorante para colonoscopia de pacientes con SPS.¹⁶⁹

López-Vicente J et al, en un reciente estudio multicéntrico aleatorizado, back-to-back (dos colonoscopias consecutivas), en 43 pacientes, compararon la colonoscopia de alta definición con luz blanca (HD-WLE) con la cromoscopia de alta definición con colorante índigo carmin (HD-CE) 0,4% en pacientes con SPS bajo vigilancia. Observaron una mayor tasa de detección de pólipos en HD-CE (0,39 x 0,22 - P <0,001), más lesiones serradas (40% x 24%, P = 0,001), más LSS proximal al sigmoide (40% frente a 21%, P = 0,001) y más lesiones serradas > 5 mm proximal al sigmoides (37% x 18% - P = 0,013). Sin embargo, la mayoría de los pólipos adicionales detectados se referían a pequeñas lesiones serradas y no a neoplasias avanzadas. La tasa de detección de LSS fue mayor en el grupo HD-CE pero no estadísticamente significativa (0.29 X 0.13 P = 0.059).²⁰⁹ La Guía ESGE - 2019 sugiere, con base en esta TRC, que la CE con colorantes debe ser considerada en la vigilancia de Pacientes con SPS,

enfazando, sin embargo, que su uso rutinario está equilibrado con consideraciones prácticas. ¹⁰⁸

Para evaluar la aplicación de endocuff en el seguimiento de pacientes con SPS, un CRT multicéntrico reciente comparó la colonoscopia con endocuff con la colonoscopia estándar (122 pacientes n = 60 colonoscopia estándar y 62 asistidos con Endocuff) y no informó diferencias en la detección del número de lesiones serradas por paciente (5,8 X 5,0; P = 0,36) y en LSS (2,5 x 2,0; P=0,54) y adenomas (0,9 x 0,5; P = 0,12) respectivamente, concluyendo que la colonoscopia asistida por endocuff no aumentó el número de detecciones de lesiones serradas en pacientes con SPS. ²¹⁰

VIGILANCIA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON SPS:

El riesgo de CCR y de lesiones / adenomas serrados se considera alto en los familiares de primer grado de pacientes con SPS. ^{82, 169} Por lo tanto, se justifica el cribado de prevención de CCR o la vigilancia de SPS. La mayoría de las guías recomiendan ofrecer una colonoscopia a los familiares de primer grado de pacientes con SPS a partir de los 40 años o menos, considerando realizar una colonoscopia de detección antes de la edad de diagnóstico del paciente índice de SPS, o 10 años antes del diagnóstico de CCR en el familiar, se repite cada 5 años, si no se encuentra pólipo. ^{82,169}

En caso de detección de pólipos neoplásicos, la vigilancia de seguimiento debe ser más frecuente, en función de la histología, tamaño o número de pólipos encontrados, de acuerdo con las pautas de seguimiento pospolipectomía para prevenir el CCR esporádico con el fin de prevenir el cáncer de intervalo. ¹⁶⁹

Los familiares de primer grado de pacientes con múltiples pólipos serrados (≥ 10 pólipos en total, 50% serrados), pero que no cumplen con los criterios de la OMS-2019 para SPS, pueden ser considerados para colonoscopia de vigilancia de manera similar a este síndrome. Si se encuentran pólipos serrados en el colon proximal o múltiples adenomas, considere una colonoscopia cada 1-3 años como en SPS. ¹⁶⁹

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN SPS:

Se puede considerar la resección quirúrgica en pacientes con SPS, cuando el tratamiento colonoscópico y / o el seguimiento son inadecuados o en presencia de displasia de alto grado, ^{82,166} cuando existen lesiones consideradas endoscópicamente irresecables por tamaño, ubicación o número, con el fin de extirpar todas las lesiones irresecables mediante colectomía segmentaria o colectomía total con anastomosis ileorrectal y, eventualmente, proctocolectomía, según la distribución de las lesiones, para reducir el riesgo de cáncer. ⁴

Indicaciones de colectomía:

1. CCR documentado o sospechado;
2. Síntomas graves relacionados con la neoplasia;
3. Pólipos con displasia de alto grado o adenomas múltiples > 6 mm;
4. Aumento del número de pólipos en exámenes consecutivos;
5. Incapacidad para mantener la vigilancia debido a múltiples pólipos pequeños;
6. Deseo del paciente de detener la vigilancia de la colonoscopia, firmando así el formulario de consentimiento después de sopesar los riesgos / beneficios de la colectomía.

Debido al riesgo acumulativo de CCR en pacientes con una alta carga de pólipos potencialmente irresecables en la colonoscopia, a menudo está indicada la colectomía subtotal o total con anastomosis ileorrectal, para la reducción del riesgo, a pesar de los pocos estudios basados en evidencia. La mayoría de los casos de CCR e intervención quirúrgica en pacientes con SPS ocurren en la colonoscopia inicial, siendo poco común en pacientes en seguimiento tras colectomía total o subtotal, además del menor riesgo de lesiones neoplásicas avanzadas.²¹¹

En un gran estudio multicéntrico español de Carballal et al,¹⁸¹ en 2016, en 296 pacientes con SPS, 47 pacientes (15,8%) tenían CCR, de media a los $53,9 \pm 12,8$ años, la mayoría diagnosticados en la exploración inicial, con solo 4 de ellos 47 (8,5%) diagnosticados durante el seguimiento (riesgo acumulado del 1,9%).¹⁸¹ De manera diferente, un estudio reciente de 152 pacientes con SPS sin colectomía previa, la estimación de lesiones neoplásicas avanzadas posteriores fue del 42,1%, aunque es baja para CCR = 3,1%. Sin embargo, en este estudio, después de la colectomía total, el 17,9% de los pacientes desarrollaron una neoplasia avanzada en el recto restante.²⁰⁵

Al analizar los datos de un gran estudio prospectivo internacional, un estudio de cohorte prospectivo de 48 pacientes con SPS con colectomía subtotal o total fue seguido de colonoscopia durante un promedio de 4,7 años. Se realizó colectomía (sub) total en 45 de los 48 pacientes (94%) antes o durante la fase de blanqueamiento de los pólipos y en el 6,3% después de esta fase, pero antes de la inclusión en el estudio. Ningún paciente desarrolló CCR. Se notificó neoplasia avanzada en cinco pacientes (riesgo acumulado del 13% en 5 años): cuatro en la colonoscopia inicial y solo un paciente durante el seguimiento. Según estos datos, los pacientes con un segmento corto del colon tienen un riesgo bajo de desarrollar neoplasia avanzada o

cáncer. Este estudio sugiere que después de la primera colonoscopia de vigilancia, los intervalos de colonoscopia en estos pacientes pueden ser mayores de 1-2 años. No hubo diferencia en el riesgo de neoplasia avanzada entre la anastomosis ileorrectal y la anastomosis ileosigmoidea en este estudio.²¹¹

CONCLUSIÓN

La colonoscopia realizada con buena preparación, con un dispositivo de alta resolución, y principalmente por un endoscopista experto y atento a los detalles (principalmente el tiempo de retirada y las particularidades en el colon derecho) ha sido hasta ahora fundamental para el correcto diagnóstico y tratamiento de estas lesiones. Las técnicas de cromoscopia con tintes o virtual, inmersión en agua, tecnología gran angular, demuestran buenos resultados en la detección de PS, pero, a pesar de ser prometedoras, aún necesitan estudios con mayor evidencia científica para establecer su efectividad real. La determinación de niveles mínimos aceptables de detección de PS puede ayudar a identificar a los endoscopistas con bajo rendimiento, instituyendo así medidas para corregir fallas individuales y optimizar aún más el método de prevención y monitoreo.

REFERENCIAS:

- 1- Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394-424.
- 2- Snover D, Ahnen DJ, Burt RW, et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated ("hyperplastic") polyposis. In: Bozman FT, Carneiro F, Hruban RH, editors. *WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics Tumours of the Digestive System*. 4th edn. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2010.

- 3- de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:769–80.
- 4- East JE, Atkin WS, Bateman AC et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* 2017; 66:1181–96.
- 5- Guideline NCCN – Colon cancer. Version 1- March 15, 2019.
- 6- NCCN – Genetic Familial High-Risk Assesment: colorectal. Version 1.2018 . July 12, 2018
- 7- Jass JR, Smith MS. Sialic acid and epithelial differentiation in colorectal polyps and cancer--a morphological, mucin and lectin histochemical study. *Pathology* 1992; 24:233-242.
- 8- Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008; 32:21–9.
- 9- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138:2088–100.
- 10- Jass JR. Serrated adenoma of the colorectum and the DNA methylator phenotype. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:398–405.
- 11- WHO Classification of Tumours Editorial Board. In: Digestive system Tumours. 1. 5.a edition. Lyon - Francia: International Agency for Research on Cancer: Serrated Polyposis, 2019 p 532-5344. <http://publications.iarc.fr/> (579).
- 12- Geramizadeh B, Robertson S. Serrated Polyps of Colon and Rectum: a Clinicopathologic Review. *J Gastrointest Cancer*. 2017 Dec;48(4):291-298.
- 13- Lieberman DA, Rex DK, Winawer S et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;Sep;143:844–857
- 14- Crockett SD, Snover DC, Ahnen DJ, Baron JA. Sessile Serrated Adenomas: An Evidence-Based Guide to Managemen. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;13(1):11-26.
- 15- Hassan C, Quintero E, Dumonceau J-M et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842–51.
- 16- Kim JH, Kang GH. Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum *J Pathol Transl Med*. 2020 Jul;54(4):276-289
- 17- Pai RK, Bettington M, Srivastava A, et al. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Mod Pathol* 2019; 32:1390–415.
- 18- Murcia O, Juárez M, Hernández-Illan E et al. Serrated colorectal cancer: Molecular classification, prognosis, and response to chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2016 April 7; 22(13): 3516-30.
- 19- Anderson JC, Srivastava A. Colorectal Cancer Screening for the Serrated Pathway. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 30 (2020) 457–478.
- 20- Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012, 107(9):1315-29.
- 21- Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;91(3):463–85.e5
- 22- Bettington M, Walker N, Rosty C et al. Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma. *Am J Surg Pathol*. 2014 Feb;38(2):158-66.
- 23- Chang L-C, Shun C-T, Hsu W-F et al. Fecal Immunochemical Test Detects Sessile Serrated Adenomas and Polyps With a Low Level of Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* . 2017 Jun;15(6):872-879.e1.
- 24- Hilsden RJ, Dube C, Heitman SJ, et al. The association of colonoscopy quality indicators with the detection of screen-relevant lesions, adverse events, and postcolonoscopy cancers in an asymptomatic Canadian colorectal cancer screening population. *Gastrointest Endosc* 2015; **82**: 887–94.
- 25- Tanaka Y, Yamano HO, Yamamoto E, et al. Endoscopic and Molecular Characterization of Colorectal Sessile Serrated Adenoma/Polyps With Cytologic Dysplasia. *Gastrointest Endosc*. 2017 Dec;86(6):1131-1138.
- 26- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn*. 2017 Mar;19(2):187-225 *AND Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:625–57.
- 27- Rowland A, Dias MM, Wiese MD et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer*. 2016 Mar;55:122-30.
- 28- McCarthy AJ, Serra S, Chetty R. Traditional Serrated Adenoma: An Overview of Pathology and Emphasis on Molecular Pathogenesis *BMJ Open Gastroenterol* . 2019; 6 (1): e000317.
- 29- Kim K-M, Lee EJ, Kim Y-H et al. KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(5):667–75.
- 30- Yoon JY, Kim HT, Hong SP, et al. High-risk metachronous polyps are more frequent in patients with

- traditional serrated adenomas than in patients with conventional adenomas: a multicenter prospective study. *Gastrointest Endosc* 2015; 82:1087-93.e3.
- 31- O'Brien MJ, Yang S, Mack C, Xu H, Huang CS, Mulcahy E, et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30(12):1491–501
 - 32- Parsons, MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gemutation status: A literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J. Med. Genet.* 2012, 49, 151–157.
 - 33- Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 1990 Jun;14(6):524-37.
 - 34- Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, et al. Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. *Gastroenterology* 2016;150:895–902.
 - 35- Parham D. Colloid carcinoma. *Ann Surg* 1923; 77:90–105.
 - 36- Sunbald AS and Paz RA: Mucinous carcinomas of the colon and rectum and their relation to polyps. *Cancer* 1982. 50: 2504-2509.
 - 37- Boland CR. Mucin Histochemistry in Colonic Polyps and Cancer. *Semin Surg Oncol*. 1987;3(3):183-9.
 - 38- Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, et al. Association of Ki-ras mutation with differentiation and tumor-formation pathways in colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 1991. 49: 220-23.
 - 39- Zhang H, Evertsson S, Sun X. Clinicopathological and Genetic Characteristics of Mucinous Carcinomas in the Colorectum. *Int J Oncol* 1999 Jun;14(6):1057-61.
 - 40- Messerini L, Vitelli F, De Vitis LR, Mori S, Calzolari A, Palmirotta R, Calabro A and Papi L: Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables. 1997. *J Pathol* 182: 380-384.
 - 41- Bocker T, Schlegel J, Kullmann F, Stumm G, Zirngibl H, Epplen JT and Ruschoff J: Genomic instability in colorectal carcinomas: comparison of different evaluation methods and their biological significance. *J Pathol* 1996. 179: 15-19.
 - 42- Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology*. 1996 Mar;110(3):748-55.
 - 43- Wang J; Shen J; Huang C, et al. Clinicopathological significance of BRAFV600E mutation in colorectal cancer: An updated meta-analysis. *J. Cancer* 2019, 10, 2332–234.
 - 44- Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle risk factors for serrated colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(1):92–104.
 - 45- Davenport JR, Su T, Zhao Z, et al. Modifiable lifestyle factors associated with risk of sessile serrated polyps, conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Gut*. 2018 Mar;67(3):456-65.
 - 46- Lee MS, Menter DG, and Kopetz S. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(3):411–419
 - 47- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319, 525–532.
 - 48- Morson B.C. Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Br J Surg* 1968 Oct;55(10):725-31.
 - 49- Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975 Dec;36(6):2251-70.
 - 50- Stryker SJ , Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural History of Untreated Colonic Polyps. *Gastroenterology* 1987 Nov;93(5):1009-13.
 - 51- Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011;42:1–10.
 - 52- Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008, 135, 1079–1099.
 - 53- Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: A review of mechanisms. *Cancer Biol. Med.* 2016,13, 120
 - 54- Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR et al. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015 *J Clin Oncol*.2016 Jan 10;34(2):179-85.
 - 55- Rhee Y-Y, Kim K-J, and Kang GH. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. *Gut Liver*. 2017 Jan; 11(1): 38–46.
 - 56- Goldstein NS. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and highgrade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a study of eight cases. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:132–45.
 - 57- Sheridan TB, Fenton H, Lewin MR, et al. Sessile serrated adenomas with lowand high-grade dysplasia and early carcinomas: an immunohistochemical study of serrated lesions "caught in the act. *Am J Clin Pathol* 2006;126:564–71.

- 58- Chan AO, Issa JP, Morris JS, et al. Concordant CpG island methylation in hyperplastic polyposis. *Am J Pathol* 2002;160:529-36.
- 59- Palomaki GE, McClain MR, Melillo S et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet. Med.* 2009; 11: 42–65.
- 60- Liu C, Walker NI, Leggett BA, et al. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2017;30:1728–38.
- 61- Esteller M, Herman JG. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene.* 2004 Jan 8;23(1):1-8.
- 62- Bettington M, Walker N, Clouston A, et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: Current concepts and challenges. *Histopathology* 2013, 62, 367–386.
- 63- De Palma FDE, D’Argenio V, Pol P, Kroemer G, Maiuri MC, and Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers* 2019, 11, 1017.
- 64- Moosazadeh M, Sadough A, Afshari M et al. Prevalence of BRAF Gene Mutation in Samples of Primary and Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019 Nov;28(6):e13160.
- 65- Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ; American Society of Clinical Oncology; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 10;33(2):209-17.
- 66- Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *The New England Medical Journal* 2010; 362(19):1795–803
- 67- Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81:31-53.
- 68- Clark BT, Laine L. High-quality bowel preparation is required for detection of sessile serrated polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1155–62.
- 69- Zawaly K, Rumbolt C, Abou-Setta AM, et al. The efficacy of split-dose bowel preparations for polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:884–92.
- 70- Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355(24):2533–41.
- 71- de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, et al. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastrointest Endosc* 2013;77:617–23.
- 72- Lieberman DA, Faigel DO, Logan JR, et al. Assessment of the quality of colonoscopy reports: results from a multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:645–653.
- 73- Anderson JC, Butterly LF, Goodrich M, et al. Differences in detection rates of adenomas and serrated polyps in screening versus surveillance colonoscopies, based on the new hampshire colonoscopy registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Oct;11(10):1308-12.
- 74- Laiyemo AO, Doubeni C, Brim H et al. Short- and long-term risk of colorectal adenoma recurrence among whites and blacks. *Gastrointest Endosc.* 2013. Mar;77(3):447-54.
- 75- Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology.* 2007 Oct;133(4):1077-85.
- 76- Leung K, Pinsky P, Laiyemo AO, et al. Ongoing colorectal cancer risk despite surveillance colonoscopy: the Polyp Prevention Trial Continued Follow-up Study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:111–17.
- 77- Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013 Sep 19;369(12):1095-105.
- 78- Schachschal G, Sehner S, Choschzick M, et al. Impact of reassessment of colonic hyperplastic polyps by expert GI pathologists. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(3):675–683.
- 79- Burgess NG, Pellise M, Nanda KS, et al. Clinical and endoscopic predictors of cytological dysplasia or cancer in a prospective multicentre study of large sessile serrated adenomas/polyps. *Gut.* 2016 Mar;65(3):437-46.
- 80- Melson J, Ma K, Arshad S, et al. Presence of small sessile serrated polyps increases rate of advanced neoplasia upon surveillance compared with isolated low-risk tubular adenomas. *Gastrointest Endosc* 2016; 84:307-14.
- 81- Egoavil C, Juarez M, Guarinos C, et al. Increased risk of colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps and their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2017; 153:106–12.e2.
- 82- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2020. 07/21/2020.
- 83- Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1497–1502.
- 84- Pohl H, Robertson DJ. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol 2010; 8:858–864.
- 85- Singh S, Singh PP, Murad MH, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1375–1389.
 - 86- Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1189–95.
 - 87- Stoffel EM, Erichsen R, Froslev T, et al. Clinical and molecular characteristics of post-colonoscopy colorectal cancer: a population-based study. *Gastroenterology* 2016; 151:870–878.
 - 88- Rosch T, Altenhofen L, Kretschmann J, et al. Risk of malignancy in adenomas detected during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1754–1761.
 - 89- Zimmermann-Fraedrich K, Sehner S, Rex DK et al. Right-Sided Location Not Associated With Missed Colorectal Adenomas in an Individual-Level Reanalysis of Tandem Colonoscopy Studies. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):660–671.e2.
 - 90- Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 139:1503–10,1510.e1-3.
 - 91- Li D, Jin C, McCulloch C, et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:695–702.
 - 92- Gao Q, Tsoi KK, Hirai HW, et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:501–9.
 - 93- Hazewinkel Y, de Wijkerslooth TR, Stoop EM et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy*. 2014 Mar;46(3):219-24.
 - 94- Pereyra L, Zamora R, Gómez EJ et al. Risk of metachronous advanced neoplastic lesions in patients with sporadic sessile serrated adenomas undergoing colonoscopic surveillance. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 871–78.
 - 95- Anderson JC, Butterly LF, Robinson CM, et al. Risk of metachronous high-risk adenomas and large serrated polyps in individuals with serrated polyps on index colonoscopy: data from the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastroenterology* 2018; 154:117-27 e2.
 - 96- Rutter MD, East J, Rees CJ, et al. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England post-polypectomy and post-colorectal cancer resection surveillance guidelines. *Gut* 2020; 69(2):201–23,
 - 97- Hassan C, Antonelli G, Dumonceau J-M, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020 Jun 22 Aug;52(8):687-700.
 - 98- Symonds E, Anwar S, Young G, et al. Sessile serrated polyps with synchronous conventional adenomas increase risk of future advanced neoplasia. *Dig Dis Sci* 2019; 64:1680–5.
 - 99- Macaron C, Vu HT, Lopez R, et al. Risk of metachronous polyps in individuals with serrated polyps. *Dis Colon Rectum* 2015; 58:762-8.
 - 100- Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, Levy LC, Toor A, Mackenzie TA, Rosch T, Robertson DJ. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):74-80.e1.
 - 101- Anderson JC, Kahi CJ, Sullivan A, et al. Comparing adenoma and polyp miss rates for total underwater colonoscopy versus standard CO₂: a randomized controlled trial using a tandem colonoscopy approach. *Gastrointest Endosc* 2019; 89:591–598.
 - 102- Rao AK, Soetikno R, Raju GS, et al. Large sessile serrated polyps can be safely and effectively removed by endoscopic mucosal resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:568–74.
 - 103- Pellise M, Burgess NG, Tutticci N, et al. Endoscopic mucosal resection for large serrated lesions in comparison with adenomas: a prospective multicentre study of 2000 lesions. *Gut* 2017; 66:644–53.
 - 104- Ortiz AM, Bhargavi P, Zuckerman MJ, Othman MO. Endoscopic Mucosal Resection Recurrence Rate for Colorectal Lesions. *South Med J* 2014 Oct;107(10):615-21.
 - 105- Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2014; 46:388-402.
 - 106- Payne SR, Church TR, Wandell M, et al. Endoscopic detection of proximal serrated lesions and pathologic identification of sessile serrated adenomas/polyps vary on the basis of center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(7):1119–26.
 - 107- Brown SR, Baraza W, Din S, Riley S. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD006439.
 - 108- Bisschops R, East JE, Hassan C, Hazewinkel Y, Kamiński MF, Neumann H, Pellisé M et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 1155–1179.

- 109- East JE, Vleugels JL, Roelandt P, et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy* 2016; 48:1029–45.
- 110- Rastogi A, Early DS, Gupta N et al. Randomized, controlled trial of standard-definition white-light, high-definition white-light, and narrow-band imaging colonoscopy for the detection of colon polyps and prediction of polyp histology. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 593–602.
- 111- Jin XF, Chai TH, Shi JW, et al. Meta-analysis for evaluating the accuracy of endoscopy with narrow band imaging in detecting colorectal adenomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(5):882–7.
- 112- Rex DK, Clodfelter R, Rahmani F, et al. Narrow-band imaging versus white light for the detection of proximal colon serrated lesions: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2016; 83:166–71.
- 113- Subramanian V, Mannath J, Hawkey CJ, et al. High definition colonoscopy vs. standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: a meta-analysis. *Endoscopy* 2011; 43:499–505.
- 114- Nagorni A, Bjelakovic G, Petrovic B. Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008361.
- 115- Dinesen L, Chua TJ, Kaffes AJ. Meta-analysis of narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 604–11.
- 116- Omata F, Ohde S, Deshpande GA et al. Image-enhanced, chromo, and cap-assisted colonoscopy for improving adenoma/neoplasia detection rate: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 222–237
- 117- Pasha SF, Leighton JA, Das A et al. Comparison of the yield and miss rate of narrow band imaging and white light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 363-70.
- 118- Pioche M, Denis A, Allescher HD et al. Impact of 2 generational improvements in colonoscopes on adenoma miss rates: results of a prospective randomized multicenter tandem study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 107–116.
- 119- Zimmermann-Fraedrich K, Groth S, Sehner S et al. Effects of two instrument-generation changes on adenoma detection rate during screening colonoscopy: results from a prospective randomized comparative study. *Endoscopy* 2018; 50: 878–885.
- 120- Atkinson NSS, Ket S, Bassett P et al. Narrow-band imaging for detection of neoplasia at colonoscopy: a meta-analysis of data from individual patients in randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2019; 157: 462–471.
- 121- Kidambi TD, Terdiman JP, El-Nachef N et al. Effect of i-scan electronic chromoendoscopy on detection of adenomas during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 701–708.
- 122- Triadafilopoulos G, Li J. A pilot study to assess the safety and efficacy of the third eye retrograde auxiliary imaging system during colonoscopy. *Endoscopy* 2008;40(6):478–82.
- 123- Siersema PD, Rastogi A, Leufkens AM, Akerman PA, Azzouzi K, Rothstein RI, et al. Retrograde-viewing device improves adenoma detection rate in colonoscopies for surveillance and diagnostic workup. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18(26):3400–8.
- 124- Brand EC, Dik VK, van Oijen MGH et al. Missed adenomas with behind-folds visualizing colonoscopy technologies compared with standard colonoscopy: a pooled analysis of 3 randomized back-to-back tandem colonoscopy studies. *Gastrointest Endosc* 2017 Aug;86(2):376-385.e2.
- 125- Gralnek IM, Carr-Locke DL, Segol O, et al. Comparison of standard forwardviewing mode versus ultrawide-viewing mode of a novel colonoscopy platform: a prospective, multicenter study in the detection of simulated polyps in an in vitro colon model (with video). *Gastrointestinal Endoscopy* 2013;77(3):472–9.
- 126- Hassan C, Senore C, Radaelli F, et al. Full-spectrum (FUSE) versus standard forward-viewing colonoscopy in an organised colorectal cancer screening programme. *Gut* 2017; 66:1949–55.
- 127- Aziz M, Desai M, Hassan S, et al. Improving serrated adenoma detection rate in the colon by electronic chromoendoscopy and distal attachment: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 90:721–31.e1.
- 128- Biecker E, Floer M, Heinecke A, et al. Novel endocuff-assisted colonoscopy significantly increases the polyp detection rate: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:413–8. 16.
- 129- Floer M, Biecker E, Fitzlaff R, et al. Higher adenoma detection rates with endocuff assisted colonoscopy - a randomized controlled multicenter trial. *PLoS One* 2014; 9:e114267
- 130- van Doorn SC, van der Vlugt M, Depla A, et al. Adenoma detection with Endocuff colonoscopy versus conventional colonoscopy: a multicentre randomised controlled trial. *Gut* 2017; 66:438–45.
- 131- Facciorusso A, Del Prete V, Buccino RV et al. Comparative efficacy of colonoscope distal attachment devices in increasing rates of adenoma detection: a

- network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1209 – 1219.e9.
- 132- Ngu WS, Bevan R, Tsiamoulos ZP, et al. Improved adenoma detection with endocuff vision: the ADENOMA randomised controlled trial. *Gut* 2019; 68:280–8.
- 133- Rex DK, Kessler WR, Sagi SV, et al. Impact of a ring-fitted cap on insertion time and adenoma detection: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2020;91(1):115–20.
- 134- Tada M, Katoh S, Kohli Y, et al. On the dye spraying method in colonofiberscopy. *Endoscopy* 1977;8(2):70–4.
- 135- Lesne A, Rouquette O, Touzet S et al. Adenoma detection with bluewater infusion colonoscopy: a randomized trial. *Endoscopy* 2017; 49: 765–775.
- 136- Hurt C, Ramaraj R, Farr A, et al. Feasibility and economic assessment of chromocolonoscopy for detection of proximal serrated neoplasia within a population-based colorectal cancer screening programme (CONSCOP): an open-label, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:364–75.
- 137- Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Practice Guideline .*Gastroenterology*. 2020 Mar;158(4):1095-1129.
- 138- Parikh ND, Chaptini L, Njei B, Laine L. Diagnosis of Sessile Serrated adenomas/polyps With Image-Enhanced Endoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endoscopy*.2016 Aug;48(8):731-9.
- 139- Bouwens MW, de Ridder R, Masclee AA et al. Optical diagnosis of colorectal polyps using high-definition i-scan: an educational experience. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4334–4343
- 140- Teixeira CR, Torresini RS, Canali C et al. Endoscopic Classification of the Capillary-Vessel Pattern of Colorectal Lesions by Spectral Estimation Technology and Magnifying Zoom Imaging. *Gastrointest Endosc*. 2009 Mar;69(3 Pt 2):750-6.
- 141- Dos Santos CE, Perez HJ, Monkemuller K et al. Observer agreement for diagnosis of colorectal lesions with analysis of the vascular pattern by image-enhanced endoscopy. *Endosc Int Open* 2015; 3: E240–E245
- 142- Repici A, Ciscato C, Correale L et al. Narrow-band imaging International Colorectal Endoscopic classification to predict polyp histology: REDEFINE (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 479–486.e3 Epub 2016 Feb 27.
- 143- Kumar S, Fioritto A, Mitani A, et al. Optical biopsy of sessile serrated adenomas: do these lesions resemble hyperplastic polyps under narrow-band imaging? *Gastrointest Endosc* 2013; 78:902–9.
- 144- IJspeert JE, Bastiaansen BA, van Leerdam ME et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 2016; 65: 963–970.
- 145- JE IJ, Tutein Nolthenius CJ, Kuipers EJ, et al. CT-colonography vs. colonoscopy for detection of high-risk sessile serrated polyps. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:516–22.
- 146- Reumkens A, Rondagh EJA, Bakker CM et al. Post-colonoscopy complications: a systematic review, time trends, and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1092– 1101.
- 147- Laiyemo AO, Murphy G, Sansbury LB et al. Hyperplastic polyps and the risk of adenoma recurrence in the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;LB, Wang Z, Albert PS, Marcus PM, Schoen RE, Cross AJ, Schatzkin A, Lanza E. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;7(2):192-7.
- 148- Djinbachtian R, Dubé A-J, Durand M et al. Adherence to post-polypectomy surveillance guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2019; 51: 673–683.
- 149- Robertson DJ, Burke CA, Welch HG et al. Using the results of a baseline and a surveillance colonoscopy to predict recurrent adenomas with high-risk characteristics. *Ann Intern Med*. 2009 Jul 21;151(2):103-9.
- 150- Morelli MS, Glowinski EA, Cynthia RJ et al. Yield of the second surveillance colonoscopy based on the results of the index and first surveillance colonoscopies. *Endoscopy*. 2013. Oct;45(10):821-6.
- 151- Imperiale TF Juluri R, Sherer EA et al. A risk index for advanced neoplasia on the second surveillance colonoscopy in patients with previous adenomatous polyps. *Gastrointest Endosc*.2014. 2014 Sep;80(3):471-8.
- 152- Park HW, Han S, Lee JY et al. Probability of high-risk colorectal neoplasm recurrence based on the results of two previous colonoscopies. *Dig Dis Sci* 2015. 2015 Jan;60(1):226-33.
- 153- He X, Hang D, Wu K, Nayor J , Drew D A, Giovannucci EL, Ogino S, Chan AT, Song M. Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2020 Mar;158(4):852-86.
- 154- Sano W, Fujimori T, Ichikawa K, et al. Clinical and endoscopic evaluations of sessile serrated adenoma/polyps with cytological dysplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1454–60.
- 155- Bettington M, Walker N, Rosty C, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut* 2017; 66:97–106.

- 156- Liu C, Bettington ML, Walker NI, et al. CpG island methylation in sessile serrated adenomas increases with age, indicating lower risk of malignancy in young patients. *Gastroenterology* 2018; 155:1362–5.e2.
- 157- Bettington M, Brown I, Rosty C, et al. Sessile serrated adenomas in young patients may have limited risk of malignant progression. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53(3):e113–6.
- 158- Ensari A, Bosman FT and Offerhaus GJA. The serrated polyp: getting it right! *J Clin Pathol*. 2010 Aug;63(8):665–8.
- 159- Ensari A, Bilezikçi B, Carneiro F, et al. Serrated polyps of the colon: how reproducible is their classification? *Virchows Arch*. 2012 Nov;461(5):495–504.
- 160- Tate DJ, Desomer L, Klein A, et al. Adenoma recurrence after piecemeal colonic EMR is predictable: the Sydney EMR recurrence tool. *Gastrointest Endosc* 2017; 85:647–56.
- 161- Desomer L, Tutticci N, Tate DJ et al. A standardized imaging protocol is accurate in detecting recurrence after EMR. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 518–526
- 162- Kandel P, Brand EC, Pelt J et al. Endoscopic scar assessment after colorectal endoscopic mucosal resection scars: when is biopsy necessary (EMR Scar Assessment Project for Endoscope (ESCAPE) trial). *Gut* 2019; 68: 1633–1641
- 163- Crowder CD, Sweet K, Lehman A, et al. Serrated polyposis is an underdiagnosed and unclear syndrome: the surgical pathologist has a role in improving detection. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1178–85.
- 164- Lockett M, Atkin WS. Hyperplastic polyposis: prevalence and cancer risk. *Gut* 2001;49 (Suppl 1):A4.
- 165- Orłowska J. Hyperplastic polyposis syndrome and the risk of colorectal cancer. *Gut*. 2012; 61:470–1.
- 166- Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW (2015) ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb; 110(2): 223–263.
- 167- Biswas S, Ellis AJ, Guy R, et al. High prevalence of hyperplastic polyposis syndrome (serrated polyposis) in the NHS bowel cancer screening programme. *Gut* 2013;62:475.
- 168- Moreira L, Pellisé M, Carballal S, et al. High prevalence of serrated polyposis syndrome in FIT-based colorectal cancer screening programmes. *Gut* 2013; 62:476–7.
- 169- Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Hereditary CRC guidelines eDelphi consensus group. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020; 69:411–444.
- 170- Wu Y, Mullin A, Stoita A. Clinical predictors for sessile serrated polyposis syndrome: A case control study. *World J Gastrointest Endosc* 2017 September 16; 9(9): 464–470
- 171- Rivero-Sanchez L, Lopez-Ceron M, Carballal S, et al. Reassessment colonoscopy to diagnose serrated polyposis syndrome in a colorectal cancer screening population. *Endoscopy* 2017; 49:44–53.
- 172- van Herwaarden YJ, Verstege MH, Dura P, et al. Low prevalence of serrated polyposis syndrome in screening populations: a systematic review. *Endoscopy* 2015; 47:1043–9.
- 173- IJspeert JEG, Bevan R, Senore C, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut* 2016; 0:1–8.
- 174- Edelstein DL, Axilbund JE, Hylind LM, et al. Serrated polyposis: rapid and relentless development of colorectal neoplasia. *Gut* 2013; 62:404–8.
- 175- IJspeert JE, Rana SA, Atkinson NS, et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. *Gut* 2017; 66:278–84.
- 176- Orłowska J. Hyperplastic polyposis syndrome and the risk of colorectal cancer. *Gut*. 2012; 61:470–1.
- 177- Jasperson KW, Kanth P, Kirchoff AC et al. Serrated polyposis: colonic phenotype, extracolonic features, and familial risk in a large cohort. *Dis Colon Rectum* 2013; 56:1211–1216.
- 178- Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010; 59:1094–100,
- 179- Edelstein DL, Cruz-Correa M, Soto-Salgado M et al. Risk of Colorectal and Other Cancers in Patients With Serrated Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1697–99.
- 180- Win AK, Walters RJ, Buchanan DD, et al. Cancer risk of relative patients with serrated polyposis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:770.
- 181- Carballal S, Rodríguez-Alcalde D, Moreira L, et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut* 2016; 65:1829–37.
- 182- MacPhail ME, Thygesen SB, Patel N, et al. Endoscopic control of polyp burden and expansion of surveillance intervals in serrated polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc* 2019; 90:96–100.
- 183- Bleijenberg AG, IJspeert JE, van Herwaarden YJ, et al. Personalised surveillance for serrated polyposis syndrome: results from a prospective 5-year international cohort study. *Gut* 2020;69:112–21.

- 184- Rosty C, Buchanan DD, Walsh MD, et al. Phenotype and polyp landscape in serrated polyposis syndrome: a series of 100 patients from genetics clinics. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:876–82.
- 185- Hazewinkel Y, Reitsma JB, Nagengast FM, et al. Extracolonic cancer risk in patients with serrated polyposis syndrome and their first-degree relatives. *Fam Cancer* 2013; 12:669–73.
- 186- Chow E, Lipton L, Lynch E, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006; 131:30e9.
- 187- Lage P, Cravo M, Sousa R, et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1779e84.
- 188- Oquinená S, Guerra A, Pueyo A, et al. Serrated polyposis: prospective study of first-degree relatives. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:28–32.
- 189- Boparai KS, Dekker E, van Noesel CJM. Hyperplastic polyposis syndrome: endoscopic imaging, phenotypic characteristics and molecular pathways. *Hered Cancer Clin Pract.* 2012; 10(Suppl 2): A19.
- 190- Boparai KS, Dekker E, Polak MM, et al. A serrated colorectal cancer pathway predominates over the classic WNT pathway in patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Am J Pathol* 2011; 178(6):2700–2707.
- 191- He EY, Wyld L, Sloane MA, et al. The molecular characteristics of colonic neoplasms in serrated polyposis: a systematic review and meta-analysis. *J Pathol Clin Res* 2016; 2:127–37
- 192- Buchanan DD, Clendenning M, Zhuoer L, et al. Lack of evidence for germline RNF43 mutations in patients with serrated polyposis syndrome from a large multinational study. *Gut* 2017 Jun; 66(6):1170-1172.
- 193- Gala MK, Mizukami Y, Le LP, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology* 2014; 146:520–9.
- 194- Taupin D, Lam W, Rangiah D, et al. A deleterious RNF43 germline mutation in a severely affected serrated polyposis kindred. *Hum Genome Var* 2015; 2:15013.
- 195- Yann HHN, Lay JCW, Ho SL, et al. RNF 43 germline and somatic mutation in somatic neoplastic pathway and its association with BRAF mutation. *GUT* 2017; 66:1645.
- 196- Mersch J, Brown N, Pirzadeth-Miller S et al. Prevalence of Variant Reclassification Following Hereditary Cancer Genetic Testing. *JAMA* 2018 Sep 25; 320(12):1266-1274.
- 197- Slavin T, Van Tongeren L, Behrendt C et al. The effects of genomic germline variants: Variation in rate of reclassification by ancestry. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(10):1059-1066.
- 198- David K, Best R, Brenman L et al. Patient re-contact after revision of genomic test results: points to consider—a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (AVMG). *Genet Med* 2019; 21:769-771.
- 199- Biller LH, Ukaegbu C, Dhingra TG, et al. A Multi-Institutional Cohort of Therapy-Associated Polyposis in Childhood and Young Adulthood Cancer Survivors. *Cancer Prev Res (Phila).* 2020 Mar; 13(3):291-98
- 200- Rígter LS, Spaander MCW, Aleman BMP, et al. High prevalence of advanced colorectal neoplasia and serrated polyposis syndrome in Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer.* 2019 Mar 15; 125(6):990-99.
- 201- van Eggermond AM, Schaapveld M, Janus CP, et al. Infradiaphragmatic irradiation and high procarbazine doses increase colorectal cancer risk in Hodgkin lymphoma survivors. *Br J Cancer.* 2017; 117: 306-14.
- 202- Saiki H, Nishida T, Yamamoto M, et al. Frequency of coexistent carcinoma in sessile serrated adenoma/polyps and traditional serrated adenomas removed by endoscopic resection. *Endosc int Open,* 2016 Apr; 4(4):E451-8.
- 203- Hazewinkel Y, Tytgat KM, van Eeden S, et al. Incidence of colonic neoplasia in patients with serrated polyposis syndrome who undergo annual endoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2014; 147:88–95.
- 204- Knabe M, Behrens A, Ell C, Tannapfel, Pohl J. Endoscopic Management for Patients With Serrated Polyposis Syndrome Is Feasible and Effective: A Prospective Observational Study at a Tertiary Centre. *Z Gastroenterol* 2014 Aug; 52(8):802-6
- 205- Rodríguez-Alcalde D, Carballal S, Moreira L, et al. High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome. *Endoscopy* 2019; 51:142–51
- 206- MacPhail ME, Thygesen SB, Patel N, et al. Endoscopic control of polyp burden and expansion of surveillance intervals in serrated polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc* 2019; 90:96–100.
- 207- Boparai K S, van den Broek FJC, van Eeden S, et al. Increased Polyp Detection Using Narrow Band Imaging Compared With High Resolution Endoscopy in Patients With Hyperplastic Polyposis Syndrome. *Endoscopy.* 2011 Aug; 43(8):676-82
- 208- Hazewinkel Y, Tytgat KM, van Leerdam M E, et al. Narrow-band Imaging for the Detection of Polyps in Patients With Serrated Polyposis Syndrome: A Multicenter, Randomized, Back-To-Back Trial. *Gastrointest Endosc.* 2015 Mar; 81(3):531-8
- 209- López-Vicente J, Rodríguez-Alcalde D, Hernández L et al. Panchromoendoscopy increases detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2016– 2023.e6

- 210- Rivero-Sánchez L, López Vicente J, Hernandez Villalba L et al. Endocuff-assisted colonoscopy for surveillance of serrated polyposis syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2019; 51: 637–645.
- 211- Bleijenberg AGC, Ijspeert JEG, Carballal S, et al. Low Incidence of Advanced Neoplasia in Serrated Polyposis Syndrome After (Sub) total Colectomy: Results of a 5-Year International Prospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:1512–1519.

Adriana Vaz Safatle-Ribeiro

Márcio Roberto Facanali Júnior

Traducción español: Luis Caro

Sandra Canseco

Introducción

La evaluación endoscópica del intestino delgado es imprescindible para los síndromes intestinales hereditarios, como el síndrome de Peutz-Jeghers y la Poliposis Adenomatosa Familiar. La vigilancia por enteroscopia forma parte del arsenal diagnóstico⁵. Sin embargo, el diagnóstico no siempre es fácil y el abordaje terapéutico puede ser aún más complejo, ya que el intestino delgado mide aproximadamente de 5 a 7 metros de longitud.

Los pacientes con poliposis también pueden experimentar complicaciones como hemorragia digestiva y obstrucción intestinal debido a la invaginación intestinal. No es infrecuente que la enteroscopia asistida con balón (EAB), ya sea simple o doble balón, muestre pólipos con erosión en la superficie y con signos de sangrado reciente. En estos casos, el manejo endoscópico mediante polipectomía puede prevenir el tratamiento quirúrgico⁹.

Indicaciones y contraindicaciones de la enteroscopia.

La poliposis gastrointestinal representa una de las indicaciones más importantes para la enteroscopia. Tanto la cápsula endoscópica (CE) como la enteroscopia asistida por sobretubo (EAO), ya sea por balones o por la técnica de la espiral, se

consideran estrategias fundamentales en los abordajes diagnósticos y terapéuticos.

Como es un método no invasivo, la CE generalmente está indicada para el cribado y la EAO, para el procedimiento terapéutico.

En cuanto a las contraindicaciones, las afecciones que imposibilitan la transposición del enteroscopio, ya sea por vía anterógrada o retrógrada, son las principales. Cuando se sospecha suboclusión intestinal, se debe evitar la CE. Ante la sospecha de perforación, debe evitarse la enteroscopia.

Los pacientes con varices esofágicas representan una contraindicación relativa, sin embargo, dada la necesidad, se da preferencia a los métodos de EAO con balón en lugar de EAO espiral⁸.

1. En la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

El PAF representa un síndrome de cáncer colorrectal autosómico dominante, resultante de la mutación de la línea germinal del gen de la poliposis adenomatosa coli (APC) en el cromosoma 5q21. Además del cáncer colorrectal, los pacientes tienen un riesgo hasta 300 veces mayor que la población general de desarrollar adenocarcinoma duodenal y ampolla Vater³⁵. El seguimiento endoscópico la biopsia es necesaria en estos pacientes, ya que la mucosa aparentemente normal a menudo puede



Figura 1 - múltiples adenomas duodenales en un paciente con PAF

contener adenoma. Debe realizarse una cromosocopia para mejorar la detección de lesiones (Figuras 1 y 2). El riesgo general de displasia de alto grado o carcinoma duodenal en pacientes con PAF a los 50 años de edad se estima aproximadamente un 15,2%⁵. Estos datos subrayan la necesidad de una vigilancia endoscópica perenne, además de tácticas de prevención y tratamiento para estos pacientes^{5,11,14,39}.

El desarrollo de adenomas duodenales avanzados, mayores de 10 mm, o con presencia de displasia de

alto grado; así como la poliposis duodenal avanzada (estadio III y IV de Spigelman) son eventos clínicos importantes en pacientes con PAF³⁵.

En la región duodenal periampular, se sabe que la CE no representa el método ideal de evaluación, y la precisión es inferior a la del examen de la visión endoscópica frontal^{27,47}. Asimismo, la estimación del tamaño del pólipo por la CE representa otra limitación²⁸.

Por lo tanto, la Sociedad de Europea de Endoscopia (ESGE) recomienda la vigilancia endoscópica del intestino delgado proximal a través de endoscopios de visión frontal y lateral en la misma investigación (*Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada*)²⁴.

Para abordar los pólipos de yeyuno e íleon es necesario conocer la asociación entre la poliposis duodenal y la presencia de estas lesiones más distales^{4,36}.

Aunque la CE tiene una mayor sensibilidad para detectar pólipos distales (yeyuno e íleon) en comparación con la EBO, pero el EBO parece ser mejor para localización y determinar el tamaño del pólipo^{7,47}.

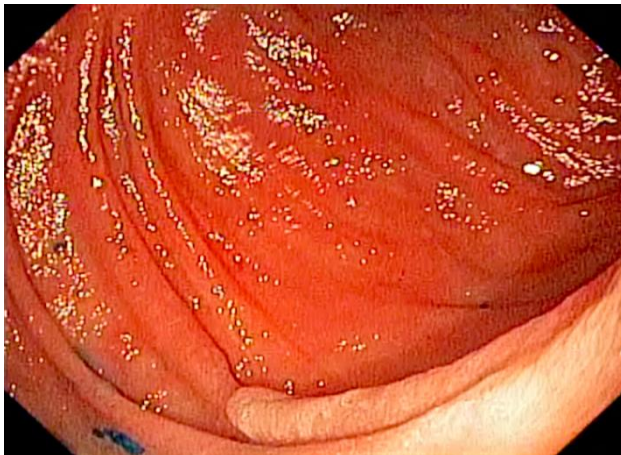


Figura 2: Paciente PAF. A: lesión adenomatosa de la cuarta porción duodenal; B: lesión con cromosocopia realizada índigo-carmin

Sin embargo, la importancia clínica de la detección de pólipos distales es incierta, considerando la baja frecuencia de adenomas avanzados y carcinoma de yeyuno o ileal en estos pacientes ³².

En la PAF, los pólipos de yeyuno e íleon se pueden encontrar en 40 a 70% de los pacientes. Como ya se mencionó, cabe destacar la asociación entre la poliposis duodenal y la presencia de lesiones más distales ^{4,36}.

Existe poca evidencia sobre el uso de EBO en pacientes con PAF ^{2,17,20}. Algunos autores refieren que, si los pólipos identificados por CE o por técnicas de imagen, son mayores a 1 cm, la EBO debe estar indicada para biopsias o incluso para resección endoscópica ^{12,27}. Sin embargo, en pacientes con PAF y anatomía alterada como la reconstrucción en Y de Roux, por ejemplo, o en pacientes con cirugía de Whipple, la EBO está indicada para el diagnóstico y tratamiento del segmento pequeño excluido ¹⁶.

Los estudios en pacientes con PAF basados en el abordaje del intestino delgado con CE, han demostrado la presencia de pólipos yeyunales hasta en el 87% de los casos ^{2,12,14}. Sin embargo, en comparación con la EBO, la CE ha demostrado subestimar el tamaño de las lesiones, además de la imposibilidad de confirmación histopatológica y tratamiento endoscópico ^{17,19}.

La prevalencia de poliposis yeyunal en los pacientes con adenomatosis duodenal avanzada evaluado en nuestro grupo, utilizando el EBO, fue del 83,33%, encontrándose lesiones con adenomas tubulares con displasia de bajo grado, localizadas en yeyuno proximal ^{6,41}. Estos datos son comparables a otros estudios publicados en la literatura donde la prevalencia es del 90% utilizando la EBO se utiliza en pacientes con PAF ^{2,19}.

Sin embargo, no existe consenso sobre la utilidad de monitorizar esta parte del tracto gastrointestinal en pacientes con PAF, la modalidad diagnóstica es preferida en este escenario. Cabe señalar que el riesgo de desarrollar adenocarcinoma en el intestino delgado no se limita al duodeno.

Así, en la literatura se han descrito casos de adenocarcinoma yeyunal en pacientes que no han sido sometidos a evaluación previa de EBO. Ruys et. al, describieron tres pacientes con PAF entre 57 y 71 años que tenían enfermedad duodenal avanzada y adenocarcinoma yeyunal, dos de los cuales tenían un pronóstico desfavorable ³².

Los adenomas en yeyuno no se encuentran en pacientes sin adenomas en el duodeno y, por otro lado, la mayoría de los casos de adenocarcinoma yeyunal reportados en la literatura se han descrito en pacientes con Spigelman IV ^{4,32,36}. Teniendo en cuenta que los pacientes con poliposis duodenal de Spigelman III y IV son potencialmente quirúrgicos, la EBO puede indicarse individualmente en este subgrupo de pacientes para evaluar la extensión de la afectación yeyunal.

De acuerdo con la recomendación de la ESGE, ¿cuándo está indicada la exploración del intestino delgado?, se debe realizar inicialmente mediante CE o métodos de imagen. Sin embargo, la relevancia clínica de los hallazgos aún no se ha demostrado (*Recomendación débil, evidencia de calidad moderada*) ²⁴.

En vista de la necesidad terapéutica, puede indicarse EBO. Las lesiones adenomatosas menores de 5 mm pueden researse con pinzas de biopsia, pero las lesiones más grandes y la depresión central deben someterse a mucossectomía. Por otro lado, las lesiones mayores de 2 cm deben extirparse mediante disección endoscópica de la submucosa ¹³.

2. En el síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo, con preponderancia en el intestino delgado además de pigmentación melanina en las regiones mucocutáneas. Se relaciona con la mutación del gen LKB1, ubicado en el cromosoma 19, responsable de la enzima serina-treonina quinasa, que en condiciones normales tiene un efecto supresor tumoral. En general, los pólipos son múltiples y varían en número y tamaño. Son más frecuentes en el intestino delgado y menos frecuentes en el estómago y el colon ^{3,15}.

El pólipo hamartomatoso se considera benigno, sin embargo, se asocia con un mayor riesgo de adenocarcinoma en el intestino delgado. No se sabe si se originan a partir de estos adenomas o asociados.

El cribado del intestino delgado en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers debe realizarse para reducir el número de pólipos y sus complicaciones. Con el avance de la edad, también se debe prestar atención en la detección de lesiones premalignas y malignas ^{3,15}.

En una pequeña serie, se demostró que la RM y la EBO presentan una sensibilidad diagnóstica en la detección de pólipos mayores de 15 mm, sin embargo, la EBO tiene la ventaja de la intervención terapéutica ¹⁰.

La European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) recomienda el cribado mediante métodos no invasivos, como CE y / o enterografía por resonancia magnética (ERM) en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers (*Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada*) ²⁴.

En pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers, el uso de CE en el diagnóstico, comparado con EBO tiene

una ventaja, porque evalúa en forma completa todo el intestino delgado. Por otro lado, algunos estudios muestran un mayor número de falsos negativos con CE ^{30,38}. En pacientes con cirugías previas, se debe preferir EBO.

Los pólipos mayores de 15 mm representan un mayor riesgo de invaginación intestinal y obstrucción intestinal, por lo que deben extirparse ^{45,46}. ESGE recomienda EBO para la resección de pólipos mayores de 10-15 mm, diagnosticados por CE (*Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada*) ²⁴.

El cribado de intestino delgado está indicado en la infancia y, cuando se diagnostican los pólipos, los mismos deben researse endoscópicamente (Figura 3). Por tanto, dicha conducta disminuye las resecciones intestinales para evitar el síndrome del intestino corto.

Cuando el pólipo es demasiado grande para la resección mediante EBO, la enteroscopia intraoperatoria con dispositivos convencionales puede estar indicada para polipectomía o para guiar la enterectomía ³¹. En casos complejos, con múltiples pólipos grandes y resecciones intestinales previas, la EBO es asistida por la laparoscopia, representa un método alternativo para realizar la lisis de las bridas y la polipectomía, en el mismo tiempo, aunque este procedimiento puede tardar algunas horas ³¹.

En un intento por reducir el número de pólipos, prevenir la invaginación intestinal y prevenir la laparotomía, Sakamoto et al, en 2011, sugirieron una estrategia de tratamiento endoscópico para pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers ³⁴. Estos autores señalan una primera sesión combinada, tanto por vía oral o rectal. Aconsejan utilizar un Cap transparente en la punta del dispositivo para facilitar y hacer más seguro el procedimiento, ya que reduce la necesidad de insuflación y mantiene

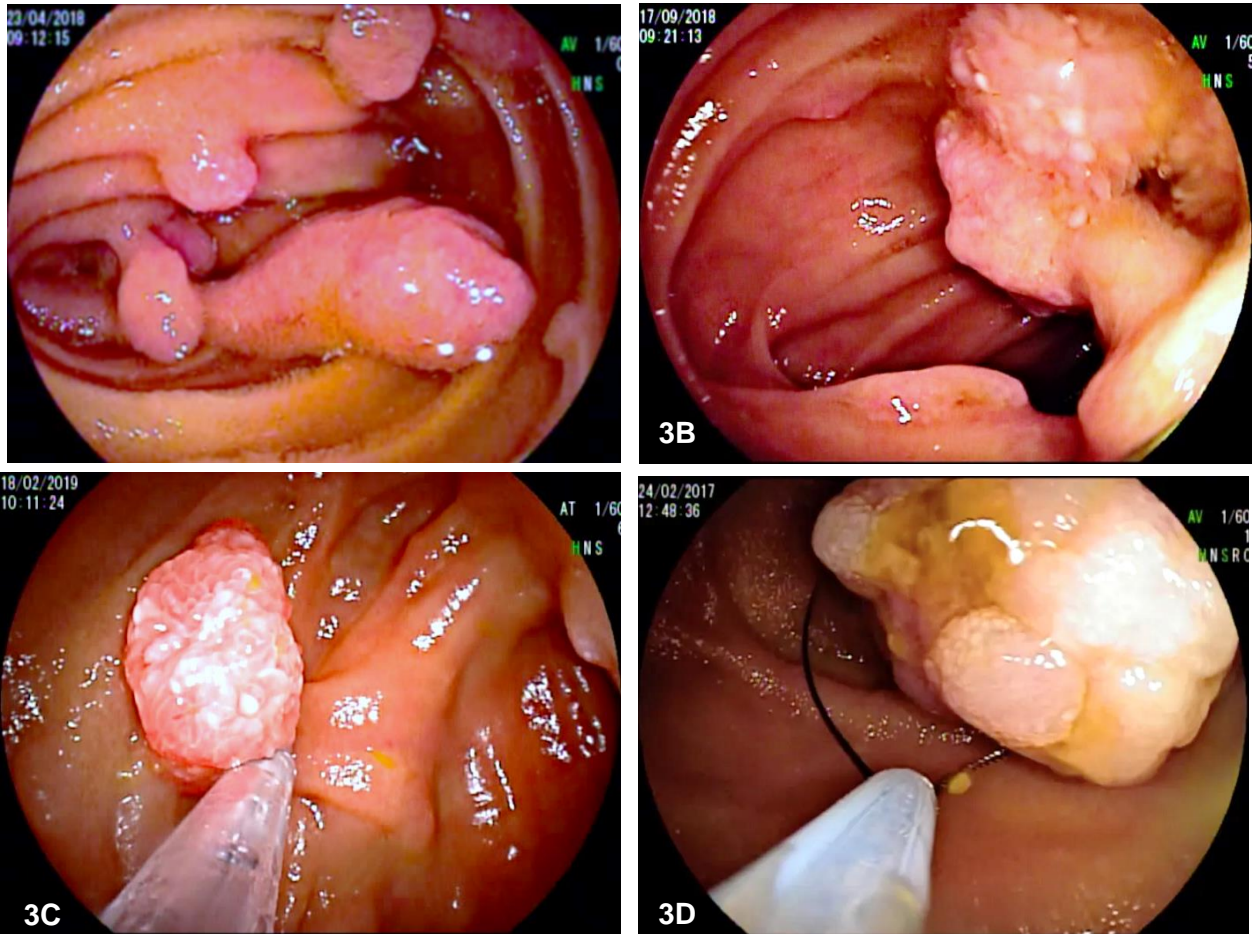


Figura 3A, B, C y D: Imágenes endoscópicas de pólipos yeyunales en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers. C y D: demuestran más la inyección de solución salina en el pedículo y la polipectomía del pólipo pediculado a través de un asa diatérmica.

la vista endoscópica con una distancia fija entre la punta del dispositivo y la lesión.

Cuando se visualizan los pólipos, se deben evaluar cuidadosamente la forma, el tamaño y la ubicación. Si se diagnostican varios pólipos, sugieren tratar inicialmente los pólipos con un diámetro superior a 20 mm y luego los pólipos entre 5 mm y 10 mm. Sin embargo, cuando hay múltiples pólipos en un segmento estrecho, los pólipos pequeños circundantes deben researse antes que el pólipo más grande. Debe utilizarse un asa de polipectomía para resear pólipos mayores de 5 mm.

En pólipos grandes o pediculados antes de la polipectomía, se realiza una inyección de solución salina con adrenalina e índigo carmín en la submucosa y en la base del pólipo para evitar hemorragias y lesiones térmicas de las capas profundas.

A menos que sea evidente la ausencia de pólipos en el íleon, la vía rectal es la de elección, ya que los pólipos más grandes reseados por vía oral pueden, al moverse, impactar sobre los pólipos distales y provocar intusección intestinal. Por lo tanto, para prevenir la intusección intestinal, los pólipos más grandes deben tratarse en orden y por vía rectal. También recomiendan que solo se recuperen

pólipos mayores de 30 mm para histología debido al bajo riesgo de malignidad. Los pólipos que no requieren estudio histológico se puede colocar un clip en la base para la necrosis por isquemia.

Sin necesidad de recuperación, se pueden extirpar muchos pólipos en una sola sesión. Por otro lado, si no se resecan todos los pólipos grandes en una sesión, se debe realizar otro examen endoscópico en un intervalo corto de hasta 6 meses. Dependiendo de la ubicación de los pólipos, se debe realizar una nueva sesión combinada (vía oral y rectal) para eliminar tantos pólipos como sea posible. En los casos con mucha adherencia se debe realizar EBO y asistida por laparoscopia. El seguimiento endoscópico debe ser anual después de la resección de todos los pólipos grandes ³⁴.

La resección endoscópica con inmersión en agua a través de EBO representa otra estrategia para pólipos grandes, ya que el agua permite una adecuada visualización de la base del pólipo, facilitando la polipectomía ²⁶.

Complicaciones

En cuanto a las limitaciones y complicaciones, es importante saber que, en un pequeño porcentaje, la CE puede no visualizar la porción más distal del íleon. Además, en un pequeño grupo de pacientes con lesiones grandes, incluso sin síntomas o signos de obstrucción, se puede quedar retenida. Dado que la mayoría de los pacientes se someten a resección quirúrgica, la guía europea no recomienda la cápsula ²⁴.

EBO representa un método terapéutico seguro tanto para adultos como para niños, ^{23,34,43,44} sin embargo, pueden ocurrir complicaciones como pancreatitis, hemorragia y síndrome postpolipectomía (<1% a > 6,5%) ^{1,8, 18,19,22}. En la EBO diagnóstica, estas tasas son más bajas, sin embargo, durante la terapéutica, son más altas,

especialmente la perforación durante la polipectomía de pólipos grandes. Es necesario mencionar que los pacientes con anatomía alterada también representan un grupo con mayor tasa de perforaciones. Los procedimientos anterógrados largos, con múltiples pasajes desde el sobretubo a través de la región duodenal, se asocian con un mayor riesgo de pancreatitis e incluso de hiperamilasemia. El sangrado después de polipectomías se puede prevenir colocando clips hemostáticos o endoloop ^{8,37}.

Consideraciones finales

EC representa un método alternativo para diagnosticar síndromes polipoides hereditarios con afectación intestinal, pero no se recomienda para lesiones obstructivas sospechosas y para un subgrupo de pacientes con anatomía alterada, especialmente para aquellos con segmento de intestino delgado excluido.

Por otro lado, la EBO se considera un método invasivo pero seguro. Permite un diagnóstico histológico definitivo y procedimientos terapéuticos ^{25,33}. Para minimizar los riesgos de EBO se deben seguir algunas recomendaciones, como sedación con soporte anestésico, fluoroscopia para procedimientos terapéuticos en pacientes con alteración anatómica e insuflación con dióxido de carbono ^{8,21,37}. La información adecuada sobre la historia del paciente, incluido el uso de medicamentos, cirugía abdominal previa y resultados previos de estudios radiológicos, puede reducir las complicaciones ¹⁹. Conocimiento de cómo evitar los riesgos de perforación y sangrado y cómo manejarlos, especialmente durante los procedimientos terapéuticos es fundamental realizar una buena técnica ^{8,29}.

Conclusiones

Con la mejora de las técnicas de enteroscopia, se logró un gran avance tanto en el diagnóstico como en la estrategia terapéutica de los pacientes con síndromes polipoides hereditarios que afectan a yeyuno e íleon, reservándose el procedimiento quirúrgico y la enteroscopia intraoperatoria para casos excepcionales.

Referências

1. Aktas H, de Ridder L, Haringsma J, et al. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures. *Endoscopy*. 2010;42(5):365-8.
2. Alderlieste YA, Rauws EA, Mathus-Vliegen EM et al. Prospective enteroscopic evaluation of jejunal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and advanced duodenal polyposis. *Fam Cancer* 2013; 12: 51-6.
3. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-86.
4. Burke CA, Santisi J, Church J et al. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1498-502.
5. Campos FG, Sulbaran M, Safatle-Ribeiro AV, Martinez CA. Duodenal adenoma surveillance in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7(10):950-9.
6. Campos FG, Martínez CAR, Sulbaran M, Bustamante-Lopez LA, Safatle-Ribeiro AV. Upper gastrointestinal neoplasia in familial adenomatous polyposis: prevalence, endoscopic features and management. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(4):734-744.
7. Caspari R, von Falkenhausen M, Krautmacher C et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy* 2004; 36:1054-9.
8. Chavalitthamrong D, Adler DG, Draganov PV. Complications of enteroscopy: how to avoid them and manage them when they arise. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015; 25(1): 83-95.
9. Gao H, van Lier MG, Poley JW et al. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:768-73.
10. Goverde A, Korsche SE, Wagner A, et al. Small-bowel Surveillance in Patients With Peutz-Jeghers Syndrome: Comparing Magnetic Resonance Enteroclysis and Double Balloon Enteroscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(4):e27-e33.
11. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD et al. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10-year prospective study. *Gut* 2002; 50: 636-41.
12. Gunther U, Bojarski C, Buhr HJ et al. Capsule endoscopy in small-bowel surveillance of patients with hereditary polyposis syndromes. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1377-82.
13. Iida M, Sakamoto H, Miura Y, et al. Jejunal endoscopic submucosal dissection is feasible using the pocket-creation method and balloon-assisted endoscopy. *Endoscopy*. 2018;50(9):931-932.
14. Koornstra JJ. Small bowel endoscopy in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 359-68.
15. Korsche SE, Dewint P, Kuipers EJ et al. Small bowel endoscopy and Peutz-Jeghers syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 263-78.
16. Langers AM, De Vos tot Nederveen Cappel WH, Veenendaal RA et al. Double balloon endoscopy for detection of small-bowel adenomas in familial adenomatous polyposis after pancreaticoduodenectomy according to Whipple. *Endoscopy* 2008; 40:773-4.
17. Matsumoto T, Esaki M, Yanaru-Fujisawa R et al. Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 911-9.
18. Mensink PB, Haringsma K, Yamada Y et al. Diagnostic yield of double-balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy* 2007;39: 613-615.
19. Monkemuller K, Fry LC, Ebert M et al. Feasibility of double-balloon enteroscopy-assisted chromoendoscopy of the small bowel in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2007; 39: 52-7.
20. Möschler O, May A, Müller MK, et al. Complications in and performance of double-balloon enteroscopy (DBE): results from a large prospective DBE database in Germany. *Endoscopy*. 2011;43(6):484-9.
21. Nishizawa T, Suzuki H, Fujimoto A, et al. Effects of carbon dioxide insufflation in balloon-assisted enteroscopy: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(1):11-7.
22. Odagiri H, Matsui H, Fushimi K, et al. Factors associated with perforation related to diagnostic balloon-assisted enteroscopy: analysis of a national inpatient database in Japan. *Endoscopy*. 2015;47(2):143-6.
23. Ohmiya N, Nakamura M, Takenaka H et al. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1209-16.

24. Pennazio M et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 352-76.
25. Pennazio M, Venezia L, Cortegoso Valdivia P, Rondonotti E. Device-assisted enteroscopy: An update on techniques, clinical indications and safety. *Dig Liver Dis.* 2019 Jul;51(7):934-943. Review.
26. Pennazio M, Venezia L, Gambella A, et al. Underwater endoscopic mucosal resection of a large jejunal polyp by single-balloon enteroscopy in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Liver Dis.* 2019;51(1):170-172.
27. Plum N, May A, Manner H et al. Small-bowel diagnosis in patients with familial adenomatous polyposis: comparison of push enteroscopy, capsule endoscopy, ileoscopy, and enteroclysis. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 339-46.
28. Postgate A, Tekkis P, Fitzpatrick A et al. The impact of experience on polyp detection and sizing accuracy at capsule endoscopy: implications for training from an animal model study. *Endoscopy* 2008; 40: 496-501.
29. Purchiaroni F, Nakajima T, Sakamoto T, et al. Over-The-Scope-Clip pre-mounted onto a double balloon enteroscope for fast and successful closure of post-EMR jejunal perforation: case report. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):152.
30. Rahmi G, Samaha E, Lorenceau-Savale C et al. Small bowel polypectomy by double balloon enteroscopy: Correlation with prior capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 219-25.
31. Ross AS, Dye C, Prachand VN. Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(6):984-8.
32. Ruys AT, Alderlieste YA, Gouma DJ et al. Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:731-3.
33. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr. Impact of enteroscopy on diagnosis and management of small bowel tumors. *Chin J Cancer Res.* 2020;32(3):319-333.
34. Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, Yano T, Miyata T, Nishimura N, Shinhata H, Sato H, Sunada K, Sugano K. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;74(2):328-33.
35. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004; 22: 493-8.
36. Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K et al. Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 27-37.
37. Skinner M, Peter S, Wilcox CM, Mönkemüller K. Diagnostic and therapeutic utility of double-balloon enteroscopy for obscure GI bleeding in patients with surgically altered upper GI anatomy. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(1):181-6.
38. Soares J, Lopes L, Vilas BG et al. Wireless capsule endoscopy for evaluation of phenotypic expression of small-bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome and in symptomatic first-degree relatives. *Endoscopy* 2004; 36: 1060-6.
39. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783-5.
40. Sulbaran M, de Moura E, Bernardo W, Morais C, Oliveira J, Bustamante-Lopez L, Sakai P, Mönkemüller K, Safatle-Ribeiro A. Overtube-assisted enteroscopy and capsule endoscopy for the diagnosis of small-bowel polyps and tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2016 Feb;4(2):E151-63.
41. Sulbaran M, Campos FG, Ribeiro U, Jr., et al. Risk factors for advanced duodenal and ampullary adenomatosis in familial adenomatous polyposis: a prospective, single-center study. *Endosc Int Open.* 2018;6(5):E531-E540.
42. Suzuki H, Yamada A, Watabe H, Kobayashi Y, Hirata Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Successful treatment of early-stage jejunum adenocarcinoma by endoscopic mucosal resection using double-balloon endoscopy: a case report. *Diagn Ther Endosc* 2012;2012:521960.
43. Torroni F, Romeo E, Rea F et al. Conservative approach in Peutz-Jeghers syndrome: Single-balloon enteroscopy and small bowel polypectomy. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 318-23.
44. Urns AN, Martinello M, Rao P et al. Diagnostic and therapeutic utility of double-balloon enteroscopy in children. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 204-12.
45. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance re- commendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258-64.
46. van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A et al. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 940-5.
47. Wong RF, Tuteja AK, Haslem DS et al. Video capsule endoscopy compared with standard endoscopy for the evaluation of small-bowel polyps in persons with familial adenomatous polyposis (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 530-7.

Sección 4



Uniendo la Endoscopia
de las Américas

Cáncer Gástrico Hereditario

Capítulo 13 – Carcinogénesis gástrica y cáncer gástrico hereditario.

Roseane V. Bicalho F. Assis
Rodrigo Santa Cruz Guindalini
Rafael A. Mosquera

Ulysses Ribeiro Júnior

Luciano A. Ferreira Bicalho - autor y
traductor en español

INTRODUCCIÓN

A pesar de la reducción global de su incidencia, el cáncer gástrico (CG) sigue siendo la quinta causa más común de diagnóstico y la segunda causa más común de muerte por cáncer en el mundo.¹ Su incidencia y mortalidad son muy variables, dependiendo de la región del mundo analizada, con las tasas de incidencia más altas observadas en países de Asia Oriental, Europa Central y Oriental, América Central y del Sur.² A pesar de la reducción en la incidencia de cáncer gástrico distal desde 1970, el cáncer de origen proximal ha aumentado, principalmente en el Oeste, con un aumento en la incidencia de adenocarcinoma del cardía gástrico de cinco a seis veces en los países desarrollados, con variaciones en diferentes grupos geográficos, raciales y socioeconómicos.³

La mayoría de los tumores de estómago son adenocarcinomas (90%), que son neoplasias malignas de origen epitelial. Los tumores no epiteliales del estómago incluyen predominantemente linfomas y tumores mesenquimales. Los adenocarcinomas gástricos representan un grupo de tumores biológica y genéticamente heterogéneo con etiologías multifactoriales, tanto ambientales como genéticas. Se caracterizan por una amplia heterogeneidad morfológica en relación con la arquitectura y los patrones de crecimiento, la diferenciación celular, la histogénesis y la patogénesis molecular. Los

principales factores de riesgo son la infección crónica por *H. pylori*, la obesidad y los factores dietéticos, como los alimentos conservados en sal (nitrosaminas). Aunque la mayoría de los casos de CG son de origen esporádico, la predisposición hereditaria al cáncer influye. Existe evidencia de agrupación familiar en aproximadamente el 10% de los casos y aproximadamente el 1-3% de los cánceres gástricos están relacionados con un síndrome de predisposición hereditaria, cuyo tipo principal es el síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH).^{4,5}

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Una de las clasificaciones histológicas de carcinoma gástrico más utilizadas es la clasificación de Laurén, en la que los tumores se clasifican en tipos intestinales, difusos, mixtos e indeterminados:⁶

1. Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal: corresponde a adenocarcinoma bien diferenciado, responsable de alrededor del 54% de los casos de CG, con evolución natural desde el desarrollo de gastritis crónica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia, según el modelo propuesto por Correa en 1995,⁷ (Figura 1) siendo carcinógeno principal la infección gástrica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*),⁸ dependiendo de factores relacionados con el huésped, como factores genéticos, dieta y estilo de vida y factores

Carcinogénesis gástrica do adenocarcinoma do tipo intestinal: Cascata de Pelayo-Correa

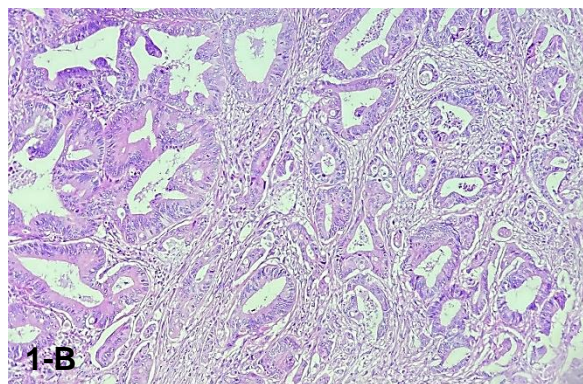
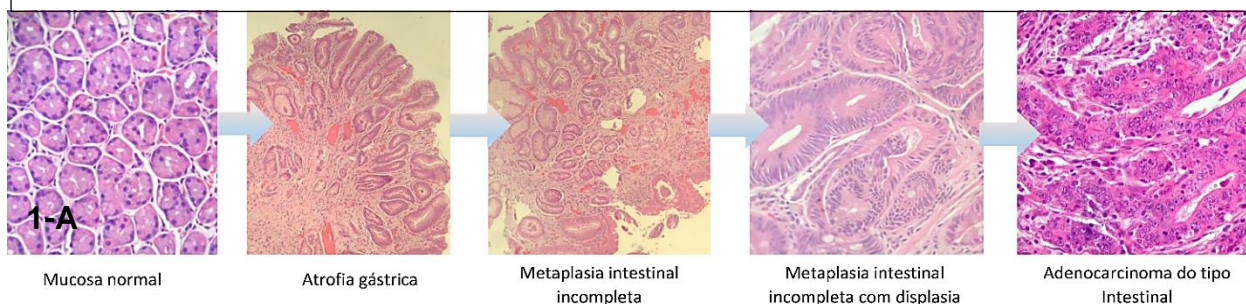


Figura 1 - Carcinogénesis de adenocarcinoma de tipo intestinal. A - Cascada Pelayo Correa. Evolución a adenocarcinoma gástrico intestinal. 7 B - Adenocarcinoma gástrico intestinal.

Cortesia: Laboratório Virchow – Vitória – ES – Brasil.

ambientales externos. Es más común en hombres, negros y ancianos, y es más común en la parte distal del estómago. En los últimos 30 años se ha producido una reducción progresiva de su incidencia en los países desarrollados, lo que puede atribuirse a la mejor conservación de los alimentos en refrigeración, con la consiguiente reducción de la ingesta de sal y conservantes y una reducción de la incidencia de infección por *H. pylori*, secundario a una mejora en la higiene y el saneamiento^{3,9}. Sigue siendo controvertido si podemos atribuir esta reducción a la erradicación de *H. pylori*, a pesar de que este microorganismo ha sido considerado carcinógeno tipo I desde 1994 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. (IARC).

2. Adenocarcinoma gástrico difuso: responsable de alrededor del 30% de los casos de cáncer gástrico, corresponde a adenocarcinoma indiferenciado (pobremente diferenciado), pudiendo presentarse con o sin células en anillo de sello, que predisponen a un mayor riesgo de invasión profunda de la pared gástrica. A diferencia del CG de tipo intestinal, su incidencia y factores de riesgo no están bien establecidos, la heterogeneidad de los fenómenos epigenéticos es grande. No tiene factores predisponentes como metaplasia intestinal o atrofia gástrica para su evolución, lo que dificulta la vigilancia preventiva. (Figura 2)

Tiene una incidencia permanente, siendo la herencia un factor etiológico relevante, además de las mutaciones epigenéticas (mutaciones adquiridas con inactivación de la expresión genética o fenotípica, sin alteración de la secuencia genética primaria del ADN), donde *H. pylori* también puede ser un factor desencadenante. La pérdida de expresión de la proteína E-cadherina ocurre exclusivamente en la CGD (en el 50-70% de los casos), con algunos desacuerdos sobre su presentación en el fenotipo de tipo mixto. La E-cadherina se une a la β , α y γ catenina formando el complejo cadherina-catenina, crucial para la adhesión celular, que establece y mantiene la polaridad e integridad estructural del tejido epitelial^{10, 11, 12}. La E-caherina es responsable de la adhesión intercelular, y su pérdida induce un crecimiento celular desordenado, que a menudo ocurre por una mutación del gen *CDH1*, que puede ser de origen

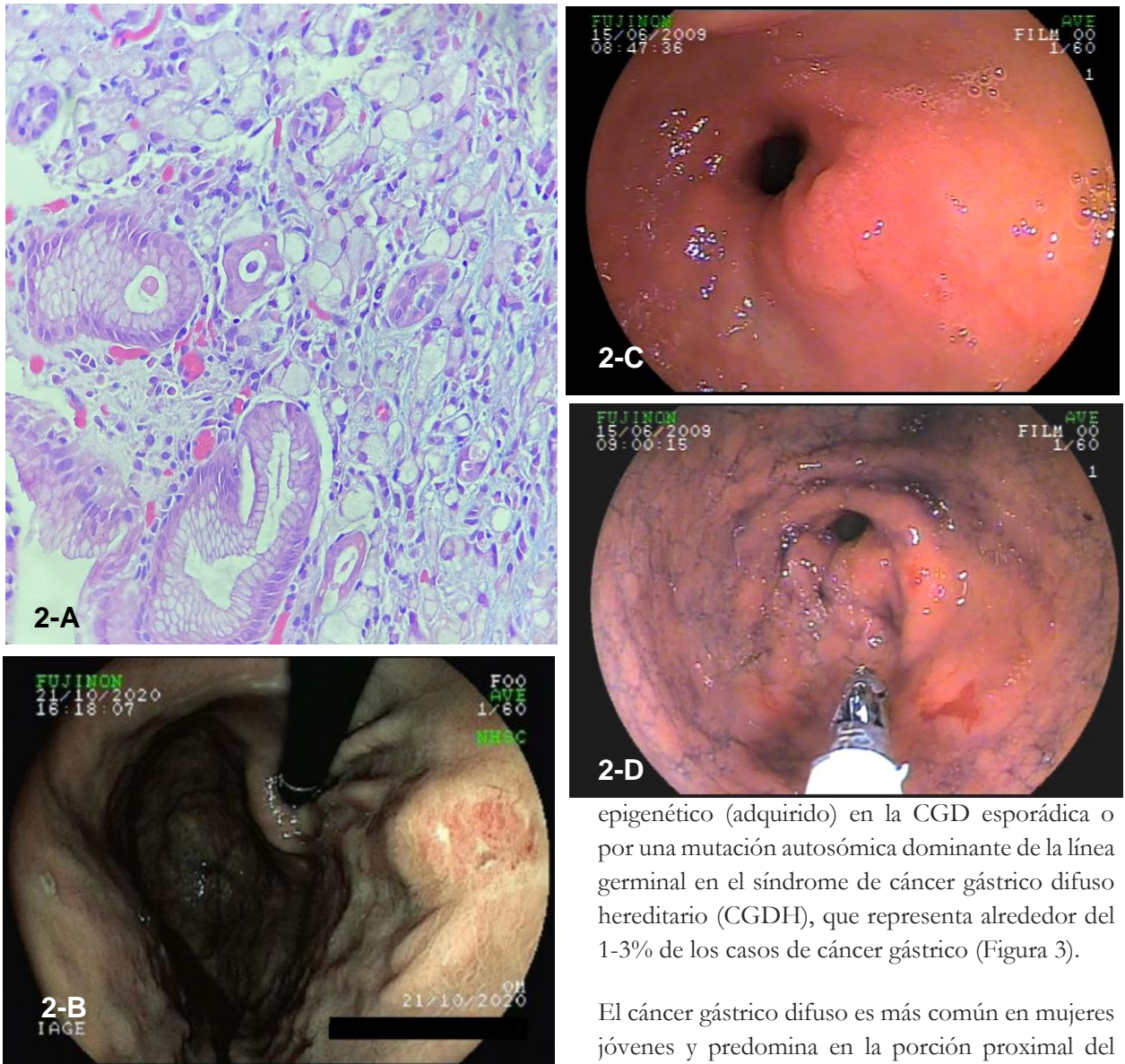


FIGURA 2- Adenocarcinoma difuso (indiferenciado) con células en anillo de sello.

2 A y B - Paciente del sexo femenino, 66 años: adenocarcinoma indiferenciado infiltrativo en cuerpo gástrico proximal, con células en anillo de sello en cuerpo gástrico proximal y fondo gástrico.

2 C y D - Paciente masculino de 59 años: adenocarcinoma intramucoso indiferenciado con células en anillo de sello en antro gástrico.

(Cortesía: IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia e Laboratório Virchow – Vitória – ES – Brasil)

epigenético (adquirido) en la CGD esporádica o por una mutación autosómica dominante de la línea germinal en el síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH), que representa alrededor del 1-3% de los casos de cáncer gástrico (Figura 3).

El cáncer gástrico difuso es más común en mujeres jóvenes y predomina en la porción proximal del estómago, pero también puede aparecer en la porción distal (Figura 2). Tiene peor riesgo, con mayor riesgo de metástasis a ganglios linfáticos en el cáncer gástrico temprano, en comparación con el tipo bien diferenciado, además de ser diagnosticado generalmente en un estadio más avanzado¹⁰. Se caracteriza predominantemente por un mayor riesgo de invasión de la submucosa, con engrosamiento de la pared gástrica, a veces diagnosticada en estadio avanzado como linitis plástica, que se manifiesta como reducción de la

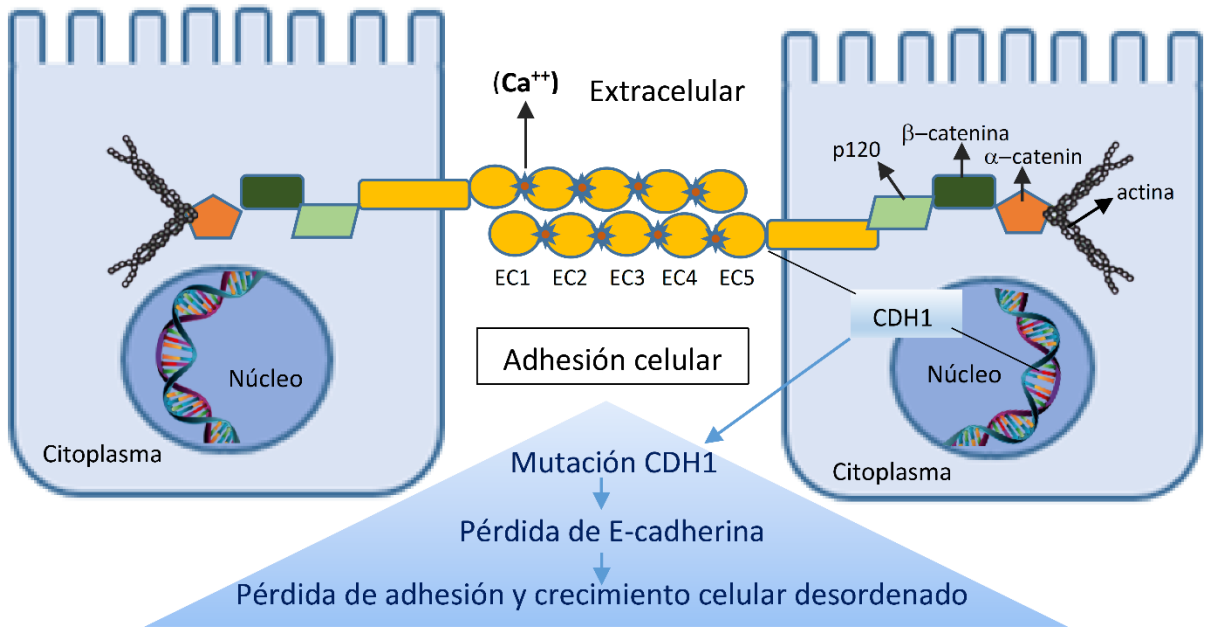


Figura 3 – CARCINOGENESIS DEL CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO (CGD): el gen CDH1 es responsable de la producción de la proteína E-cadherina. La mutación del gen CDH-1 de origen genético, por transmisión autosómica dominante, o epigenética, es parte de la génesis de la CGD y su inactivación induce la pérdida de inmunexpresión de la proteína E-cadherina. Esta proteína es parte del complejo cadherina-catenina y es responsable de la adhesión celular. La pérdida de la función de la proteína E-cadherina conduce a la pérdida de la adhesión celular, altera la apoptosis e induce un crecimiento celular desordenado, lo que conduce a un cáncer gástrico difuso. Arte grafico: Bicalho F. Assis, RV.

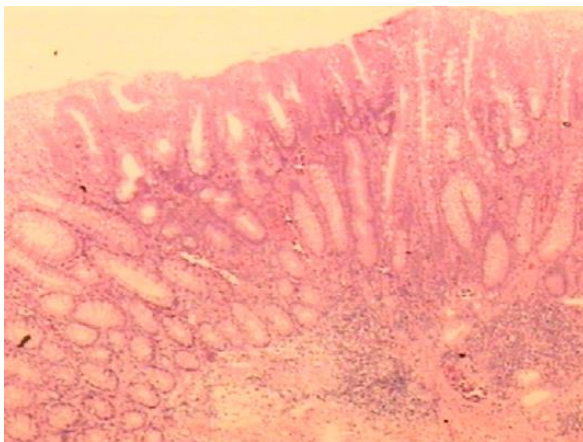


Figura 4 – Adenocarcinoma de tipo mixto, con células en anillo de sello intramucoso de 5 mm en antro gástrico. Paciente de sexo femenino de 39 años. Inmunohistoquímica: ausencia de inmunexpresión de la proteína E-cadherina. Con criterios clínicos para cáncer gástrico hereditario difuso, sin mutación genética patogénica identificada (Cortesía: IAGE – Instituto Avançado de Gastroenterologia e Endoscopia y Laboratório Virchow – Vitória – ES - Brasil).

distensión gástrica, dificultando el diagnóstico endoscópico¹⁰, con sensibilidad diagnóstica en la endoscopia digestiva alta que oscila entre el 33 y el 73%¹³.

Sin embargo, un análisis exhaustivo de la mucosa con un dispositivo de alta resolución con luz blanca, con insuflación y desinflado del estómago y un análisis cuidadoso de los pliegues, con biopsia dirigida a áreas sospechosas¹⁰, además de nuevas técnicas diagnósticas en endoscopia digestiva, permiten un diagnóstico más temprano y una mejor evaluación del margen y la extensión de la lesión, como la cromoendoscopia con colorante índigo carmín y ácido acético, o virtual con NBI (imágenes de banda estrecha), FICE, I-scan.¹⁴ Endomicroscopía confocal, con colorante de acriflavina aplicado tópicamente o fluoresceína intravenosa, se ha mostrado prometedora en el diagnóstico temprano¹⁴. La CGP indiferenciada confinada a la mucosa o con invasión submucosa

<500 mm puede ser curativa en la resección endoscópica con una tasa baja de metástasis en los ganglios linfáticos. Gotoda et al, en 2016 demostraron en 141 casos de cáncer gástrico precoz intramucoso indiferenciado <20 mm, sin invasión vascular y sin ulceración sometidos a mucosectomía, ningún caso de metástasis ganglionar, con una tasa de supervivencia a 5 años del 96% en invasión del submucosa (sm1) y 99% para cáncer intramucoso temprano indiferenciado <2,0 cm y sin úlcera, ¹⁶ con resección endoscópica curativa equivalente a gastrectomía, si es resección completa por mucosectomía o por disección endoscópica de submucosa (ESD) con la ampliación de los criterios de la Clasificación japonesa.¹⁷

3- **Adenocarcinoma gástrico mixto:** es responsable de alrededor del 15% de los casos de cáncer gástrico y tiene un pronóstico más reservado. Se presenta en forma de histología mixta, es decir, de tipo intestinal y difusa con células en anillo de sello (Figura 4), con infiltración de la pared gástrica. La presencia de histología de tipo mixto se considera un factor de riesgo independiente para la afectación de los ganglios linfáticos, con un aumento de 2,5 veces en el riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos en el cáncer intramucoso, en comparación con el tipo intestinal puro (p <0,05). Sin embargo, su diagnóstico generalmente ocurre en una etapa más avanzada, en comparación con los otros dos tipos¹⁸.

CARCINOGENÉISIS GÁSTRICA

La carcinogénesis gástrica, así como la de otros órganos, es un proceso multifactorial complejo y multietapa que, clínicamente, puede manifestarse como gastritis, atrofia gástrica, metaplasia de tipo intestinal, displasia de bajo y alto grado y, finalmente, como neoplasia maligna. Estas

condiciones suelen ser secuenciales y ocurren durante muchos años, como resultado de la exposición a una variedad de factores endógenos y exógenos, así como a factores relacionados con el huésped. Las principales consecuencias de la acción de dichos factores son mutaciones somáticas, como en los oncogenes y genes supresores de tumores, que confieren a las células ventajas de proliferación selectiva¹⁹.

Clasificación molecular del cáncer gástrico

Para comprender mejor los mecanismos asociados con la carcinogénesis gástrica, recientemente el proyecto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) propuso un sistema de clasificación molecular del cáncer gástrico, ²⁰ que dividía el cáncer gástrico en cuatro subtipos:

1. **Tumores positivos para el virus de Epstein-Barr (EBV) (9%),** que tienen mutaciones recurrentes en PIK3CA, hipermetilación extrema del ADN y amplificación de JAK2, CD274 (también conocido como PD-L1) y PDCD1LG2 (también conocido como PD - L2). HER 2 negativo, predominantemente en hombres y en edad temprana
2. **Tumores con inestabilidad de microsatélites (22%),** que muestran altas tasas de mutación, incluidas mutaciones en genes que codifican proteínas de vías de señalización oncogénicas con potencial para desarrollar terapia dirigida. Representado por Síndrome de Lynch: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 o por mutación epigenética del gen MLH1 secundaria al fenómeno de Hipermetilación de las islas CPG;
3. **Tumores genómicamente estables (20%),** que están enriquecidos con la variante histológica difusa (73%) y mutaciones de RHOA y CDH1 o fusiones que involucran proteínas GTPasas activantes de la familia RHO;

4. **Tumores con inestabilidad cromosómica** (50%), que muestran marcada aneuploidía y amplificaciones focales de los receptores de tirosina quinasa²⁰.

Helicobacter pylori, virus de Epstein-barr y otros factores de riesgo implicados en la carcinogénesis gástrica

El mayor factor de riesgo ambiental para el adenocarcinoma de tipo intestinal es la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), considerado carcinógeno tipo I, ^{8,21} responsable del 80% de los casos de cáncer gástrico²¹. Un metaanálisis de 2014 mostró que el riesgo de CG aumenta de 3 a 6 veces en individuos infectados con *H. pylori*. ²² El impacto de *H. pylori* en la carcinogénesis se asocia con factores relacionados con su virulencia hacia un huésped genéticamente susceptible, debido a la presencia y intensidad de expresión y tipos de CagA (gen A asociado a citotóxicos, especialmente los tipos EPIYA-D y múltiples copias EPIYA-C), genotipos de citotoxina A vacuolante (*vacA*, tipo s1 / i1 / m1) y la intensidad de expresión de la adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo (BabA, baja productora o quimérica con BabB), además de factores ambientales permisivo. ^{23, 24} El gen Cag A es un marcador de la isla de patogenicidad, presente en un 60-70% en estas bacterias, responsable de la producción de la oncoproteína Cco A (antígeno A asociado a citotoxina), que induce inflamación gástrica y respuesta inmune, con la consiguiente alteración de TNF- α y citocinas proinflamatorias como IL-1 β , Interleucina 8 (IL-8), Interleucina 1 (IL-1). ^{21, 23, 24, 25}

Para el diagnóstico de infección gástrica por *H. pylori*, el Consenso de Maastricht V recomienda los siguientes métodos:

1. **Pruebas invasivas:** endoscopia digestiva alta con biopsias del antro y cuerpo gástrico para ureasa y pruebas histopatológicas (H&E), tiene

alta sensibilidad en el diagnóstico inicial y, eventualmente, la inmunohistoquímica se puede utilizar, tras múltiples biopsias negativas, en la sospecha de bajo nivel de infección por este microorganismo (metaplasia intestinal extensa, atrofia gástrica severa, linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal MALT y otros) ; la prueba de ureasa tiene baja sensibilidad para el control del tratamiento.

2. **Pruebas no invasivas:** la Prueba de Respiración con urea marcada con Carbono 13 es la mejor aproximación para el diagnóstico, con alta sensibilidad y especificidad, siendo el método de elección para el control del tratamiento (la prueba de aliento con C14 es menos utilizada por ser radiactivo, no recomendado para niños y mujeres embarazadas); la prueba serológica tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico, con rendimiento variable según la región geográfica, recomendada solo después de su validación regional y no debe usarse para el control del tratamiento. También se puede utilizar la prueba de antígeno fecal. ²¹

La participación de *H. pylori* en la carcinogénesis gástrica está bien establecida, a través de la evolución natural de gastritis crónica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal y puede progresar a displasia (bajo grado y luego alto grado) y finalmente a adenocarcinoma intestinal ^{21, 25, 26} según lo descrito por Pelayo Correa en 1995.⁷ (Figura 1).

La metaplasia intestinal puede ser de los tipos: 1- Completa: Tipo I - células absortivas, células de Paneth y células caliciformes productoras de sialomucinas con fenotipo tipo intestino delgado o 2- Incompleta: células columnares y caliciformes que secretan sialomucinas (Tipo II o enterocólicas) o sulfomucinas (Tipo III o colónico - distorsión glandular prominente y ausencia de células de Paneth). La metaplasia intestinal incompleta tiene

mayor riesgo de CG, especialmente cuando afecta el antro y cuerpo gástrico y más del 20% de la superficie mucosa, siendo la extensión de la metaplasia intestinal el mayor factor de riesgo de premalignidad.^{21, 25, 26}

Durante el proceso de evolución de la gastritis crónica, la atrofia de la mucosa avanza de distal a proximal (del píloro al cardias), como lo demostró en 1969 la clasificación endoscópica de Kimura & Takemoto (Endoscopy 1969; 1: 87-97), pudiendo establecer un pronóstico para la evolución del cáncer gástrico (Figura 5).

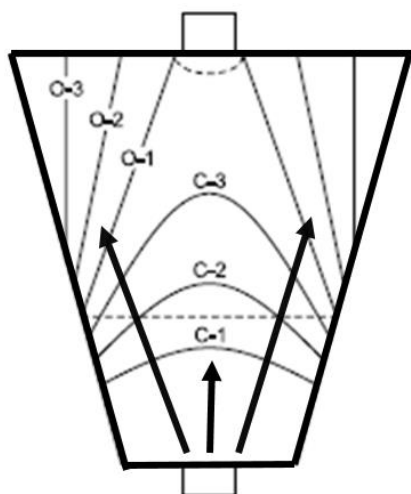


Figura 5 - classificação endoscópica de Kimura & Takemoto

Proporcionalmente, el nivel de Pepsinógeno I (PG-I) y el cociente PGI / PGII disminuyen con esta progresión, reflejando la correlación entre la gastritis atrófica crónica y la reducción de nivel sérico de pepsinógeno,^{21, 25, 26} que demuestra el mayor riesgo de cáncer gástrico. La dosis de pepsinógeno se usa en Japón como un método de selección de pacientes para la detección del cáncer gástrico temprano. Los valores de corte habituales son $PGI \leq 70ng / L$ y razón $PGI / PGII \leq 3,0$, siendo los valores de razón más altos de alto riesgo para CG^{21, 25, 26} poco utilizados en nuestro país.

El riesgo relativo (RR) de CG es mayor en los jóvenes infectados (RR = 9,29 a la edad < 29 años y RR = 1,05 a la edad ≥ 70 años), según el metaanálisis de Huang et al en 1998³⁴. El papel de la erradicación de *H. pylori* en la prevención del adenocarcinoma gástrico y si hay un punto de no retorno.^{21,25} Estudios recientes demuestran la posibilidad de reducir la incidencia de CG, especialmente del tipo intestinal, como se menciona en el metaanálisis de Rokkas et al en 2007,²⁷ con evidencia de beneficio a largo plazo en pacientes sometidos a la erradicación de este microorganismo, pero solo en pacientes con gastritis atrófica y no en aquellos con metaplasia intestinal.²⁷

Dos metaanálisis de Fuccio et al en 2007²⁸ y 2009²⁹, citados por la guía de la “European Society of Gastrointestinal Endoscopy” (ESGE) en 2012,²⁵ también demostraron los beneficios de erradicar *H. pylori* en la reducción del cáncer gástrico, de una manera más relevante en pacientes en una etapa anterior de gastritis, antes del desarrollo de atrofia. En Corea, un gran estudio prospectivo realizado por Kim et al en 2008 (seguimiento medio de 9,4 años) también demostró una mayor eficiencia en la reducción de la incidencia de cáncer gástrico con la erradicación de *H. pylori* antes del desarrollo de la metaplasia intestinal³⁰. En 2011, un metaanálisis de Wang J et al³¹ de 12 estudios con 2658 pacientes concluyó que la erradicación de *H. pylori* da como resultado una mejoría de la atrofia en el cuerpo pero sin mejoría en el antro y ningún efecto sobre la metaplasia intestinal gástrica, como se menciona en el Consenso de Maastricht V.²¹

Otros factores también juegan un papel en la carcinogénesis del adenocarcinoma de tipo intestinal, como el estilo de vida, una dieta rica en sal, nitritos y nitratos (que se encuentran en los alimentos ahumados y en conserva, transformados en nitrosaminas después de la ingestión), el tabaquismo y la ingesta excesiva de alcohol. Las

citocinas marcadas antiinflamatorias y proinflamatorias pueden promover la progresión tumoral a través de la supresión local o sistémica de la inmunidad antitumoral del huésped. Los genes de citocinas inflamatorias como el TNF, las interleucinas 1 (IL-1 α e IL-1 β) y la IL-6 estimulan el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas gástricas, y la IL-6 también es responsable de acelerar la invasión de los ganglios linfáticos y las metástasis. El alfa-TNF juega un papel controvertido en la progresión a metástasis.

Estos factores pueden, por tanto, interactuar entre sí y con otros proporcionando la evolución natural del adenocarcinoma gástrico.

Helicobacter pylori y el virus de Epstein Barr también participan en la carcinogénesis esporádica difusa de CG (CGD), a través de fenómenos epigenéticos. Uno de los mecanismos de evolución a CGD esporádica surge de fenómenos epigenéticos, por hipermetilación del gen CDH1 con la consecuente pérdida de expresión de la

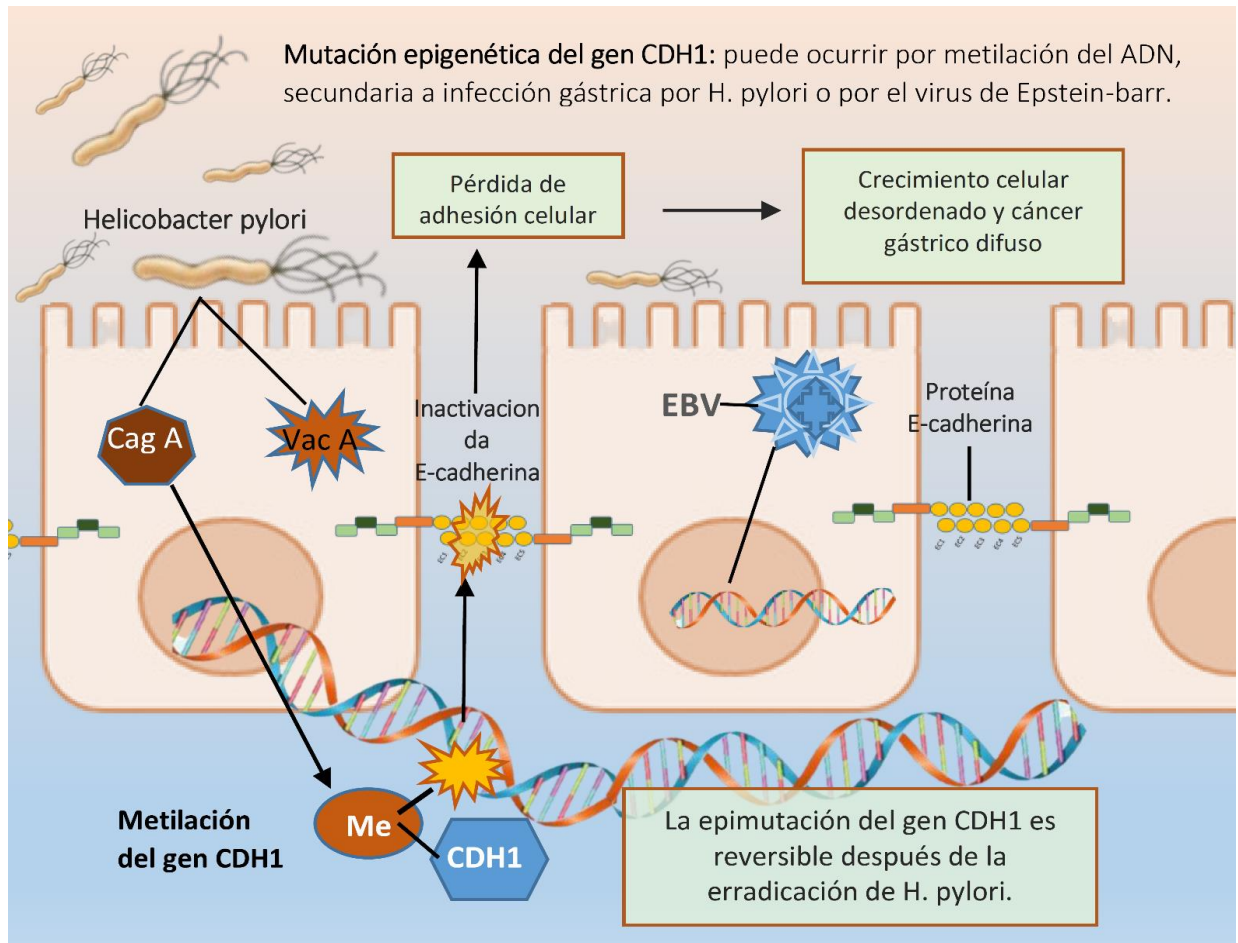


Figura 6- Participación de Helicobacter pylori y virus de Epstein-barr en cáncer gástrico difuso. La carcinogénesis gástrica puede ocurrir por el fenómeno epigenético de metilación del ADN en el gen CDH1, secundaria a la virulencia de H. pylori (Cag A, Vac A) o del virus de Epstein-barr (EBV). La inactivación del gen CDH1 induce la pérdida de la función de la proteína E-cadherina, responsable de la adhesión celular y la apoptosis, con el consiguiente crecimiento desordenado de las células, que pueden participar en la génesis de la gastritis del pliegue agrandado y la evolución a cáncer gástrico difuso. La epimutación del gen CDH1 es reversible tras la erradicación de H. pylori. ^{10, 11, 32, 33, 35, 36}. Arte grafico: Bicalho F.Assis. RV.

proteína E-cadherina o por hipermetilación del gen reparador de desajustes MLH1, ambos supresores tumorales, desencadenada por la incorporación de radicales metilo (CH₃) en la región promotora de estos genes a lo largo de las secuencias repetidas de ADN, llamadas islas CpG (CIMP - fenotipo metilador de islas CpG), lo que determina el bloqueo de su transcripción, que puede ocurrir por la pérdida de heterocigosidad (LOH), a pesar de menos frecuente.^{10, 11, 32} La mutación epigenética del gen CDH1 induce la pérdida de expresión de E-cadherina, presente en 50 a 70% de los casos esporádicos de CGD, siendo CGD la exclusiva¹⁰. Estudios demuestran que la hipermetilación del gen CDH-1 es encontrado en la mayoría de los casos de pangastritis nodular y gastritis de pliegues agrandados (gastritis hipertrófica) asociada con *H. pylori*, considerada particularmente con mayor riesgo de EGC, más prevalente en el cuerpo gástrico y puede ser reversible después de la erradicación de *H. pylori*.^{32, 33} (Figura 6).

El virus de Epstein Barr, presente en aproximadamente el 90% de la población, clasificado como carcinógeno de tipo I en 1997 por la IARC - *International Agency for Research on Cancer*, es responsable de un promedio del 10% de los casos de CG (virus de Epstein-Barr- carcinoma gástrico asociado - EBVaGC),^{35, 36} que se encuentran en áreas de displasia y carcinoma gástrico.³⁷ Participa en la carcinogénesis esporádica de CGD^{38, 39} a través de la metilación de CDH1, p16 y MLH1 (CIMP), que pueden desencadenar atrofia gástrica severa e infiltrado linfocítico moderado a severo, aunque aún no se conoce bien el mecanismo exacto³², estando también relacionado lesiones CG premalignas y afecciones de tipo intestinal^{40, 41}.

También puede presentarse como 'carcinoma gástrico con estroma linfoide' (CGSL), que incluye carcinoma tipo linfoepitelioma (similar a LE).⁴² Existen reportes de la asociación de Epstein-barr

con gastritis quística profunda (GQP), una rara condición premaligna, caracterizada por hiperplasia polipoidea y dilatación quística de las glándulas gástricas que se extienden a la submucosa del estómago³⁷. (Figura 6).

Un metaanálisis de Corso et al, en 2012⁴³ demostró un predominio de la mutación CDH1 en áreas de bajo riesgo de CG ($p < 0,001$). En este estudio de 122 mutaciones de la línea germinal de CDH1, el 87,5% aparecieron en áreas de bajo riesgo,⁴³ que rara vez se encuentran en Japón o Corea, donde la incidencia de cáncer gástrico esporádico es alta.¹⁰

La mutación del gen p53 es la más frecuente en el cáncer gástrico de tipo intestinal, tanto en estadios tempranos como avanzados, ocurriendo en aproximadamente el 50% de los casos. Es menos frecuente en el tipo difuso, principalmente en un estadio temprano, con tendencia a presentarse con la progresión de la enfermedad, como signo de mal pronóstico.^{32, 44}

En resumen, el Consenso de Maastricht V concluyó que la erradicación de *H. pylori* resuelve la respuesta inflamatoria en un período de 03 meses, reduce el Pepsinógeno II (1-2 meses) y previene lesiones preneoplásicas, que pueden retrasar o interrumpir la progresión de la atrofia y, en algunos casos, puede revertirla hasta en un 77,2% de los casos. Por lo tanto, existe una fuerte evidencia de que la erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, especialmente si el tratamiento con erradicación ocurre antes del desarrollo de lesiones y condiciones preneoplásicas, y por lo tanto es más eficaz en individuos infectados asintomáticos.^{21, 22} Sin embargo, según el Consenso de Maastricht V,²¹ a pesar de la eficacia probada de la erradicación de *H. pylori* en la prevención del cáncer gástrico, existe un bajo grado de evidencia para realizar campañas de prevención, recomendadas y rentables solo en países con alta incidencia de CG, enfatizando que la erradicación masiva puede incrementar la

resistencia antimicrobiana de *H. pylori* y otros patógenos²¹.

CÁNCER GÁSTRICO HEREDITARIO

Aproximadamente el 90% de los CG son esporádicos, pero la agregación familiar se observa en aproximadamente el 10% de los casos y del 3 al 5% se asocia con síndromes hereditarios conocidos.⁴⁵

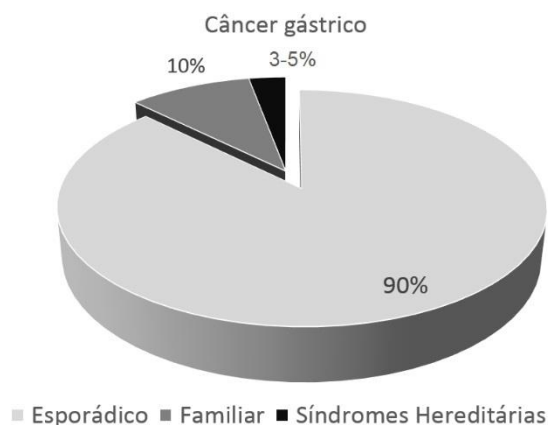


Gráfico 1 –

Entre las formas hereditarias, las mutaciones de la línea germinal en el gen de la cadherina E de tipo 1 (cadherina epitelial, CDH1, OMIM # 192090) configuran el mecanismo genético más importante identificado hasta el momento, seguido de mutaciones en el gen CTNNA1,⁴⁶ que caracterizan al síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH), responsable del 1-3% de los casos de CG. Otros síndromes que también se asocian con un mayor riesgo de CG son: síndrome GAPPS (Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach)⁴⁷ y cáncer gástrico intestinal familiar.⁴⁵ Síndromes de Lynch (asociados con los genes de delección MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 o EPCAM), Li-Fraumeni (asociado con el gen TP53), Peutz-Jeghers (asociado con el gen STK11), Cowden (asociado con el gen PTEN), La poliposis

adenomatosa familiar (asociada al gen APC), la poliposis adenomatosa asociada al gen MYH y la poliposis juvenil (asociada a los genes SMAD4 y BMPR1A)^{3,5,45,48} también se asocian con un mayor riesgo de cáncer gástrico. (* *estos síndromes se tratan en capítulos específicos de este libro*).

La Guía de NCCN 2019 sobre cáncer gástrico (*National Comprehensive Cancer Network*)⁴⁹ informa los siguientes criterios clínicos para evaluar los síndromes genéticos de alto riesgo en personas que tienen cáncer gástrico:

- a la edad <40 años
- antes de los 50 años con un familiar de 1° o 2° grado con CG.
- A cualquier edad con 2 o más familiares de primer o segundo grado con CG y cáncer de mama, uno de ellos antes de los 50 años.
- a cualquier edad, con antecedentes familiares de cáncer de mama en un pariente de primer o segundo grado diagnosticado antes de los 50 años;
- a cualquier edad con antecedentes familiares de poliposis juvenil o poliposis gastrointestinal o cáncer asociado con el síndrome de Lynch.⁴⁹

Em cuanto a los antecedentes familiares de cáncer gástrico, la guía NCCN 2019⁴⁹ sobre cáncer gástrico recomienda la investigación de los síndromes de cáncer hereditario en presencia de uno de los siguientes criterios clínicos:

- mutación conocida en un gen de susceptibilidad al cáncer gástrico en un pariente cercano.
- CG en un familiar de primer o segundo grado diagnosticado antes de los 40 años;
- CG en dos familiares de primer o segundo grado, uno de los cuales fue diagnosticado antes de los 50 años;
- CG en 3 familiares de primer o segundo grado, independientemente de la edad;

Síndromes	Genes	Casos con mutación asociada %	Herencia de transmisión	Cáncer gástrico %
Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario	CDH1	45	Autossômica dominante	56-70
Adenocarcinoma gástrico y síndrome de poliposis proximal (GAPPS)	Gene desconhecido		Não determinado	Dominante autosômico No determinado
Cáncer de colon no poliposis hereditário	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2		MSH2, ~60; MLH1, ~30; PMS2, MSH6, TGFBR2 e MLH3, ~10	Dominante autosômico 2-30
Síndrome de Peutz-Jeghers	STK11		70	Dominante autosômico 29
Poliposis juvenil	SMADD4, BMPR1A		SMAD 4-10; BMPR1A 20-25	Dominante autosômico 21
Cáncer de mama familiar	BRCA1, BRCA2		-	Dominante autosômico 5-5
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53		70	Dominante autosômico 3.1-4.9
Poliposis adenomatosa familiar	APC		<ou=90	Dominante autosômico 2.1-4.2
Poliposis MYH-asociado	MYH		~99	Dominante autosômico Muy bajo

TABELA 1 – Síndrome de predisposición al cáncer gástrico, con características moleculares y factores citogénéticos. Adaptado da Diretriz IGCLC - Internacional Gastric Cancer Linkage Consortium 2020 ⁵⁸.

- CG y cáncer de mama en una paciente diagnosticada antes de los 50 años, poliposis juvenil o poliposis gastrointestinal en un familiar cercano. ⁴⁹

SÍNDROME DE GAPPS

(Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach)

El síndrome GAPPS, adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago, descrito por la primera vez en 2012 por Worthley et al ⁴⁷, es una condición de transmisión genética autosómica dominante, recientemente reconocida como una

variante de la poliposis adenomatosa. (PAF), con un fenotipo gástrico diferenciado, en forma de poliposis gástrica de las glándulas fúngicas, con un diámetro <10 mm y en número > 100, distribuidas en toda el área corporal y fondo gástrico, generalmente respetando el antro, píloro y duodeno.⁴⁷

Después del desarrollo de la poliposis gástrica, el riesgo de cáncer gástrico puede variar del 12 al 20%, con una edad de presentación que varía de 23 a 75 años (en promedio 50 años). El síndrome GAPPS se caracteriza por una penetración genética incompleta, con reportes de pacientes ancianos con la enfermedad sin manifestaciones fenotípicas. La

alteración genética identificada es una mutación puntual en las células germinales en el área del gen promotor APC 1B (“*Adenomatous Polyposis Coli*”). C.-191T> C, c.-192A> G y c.-195A> C.⁵⁰ La histología de estos pólipos suele ser de glándulas fundulares, y ocasionalmente pólipos hiperplásicos, adenomatosos o mixtos; en este síndrome, de forma atípica, los pólipos de glándulas fundulares pueden presentar áreas de displasia, displasia foveolar gástrica, con tinción positiva para los pólipos MUC5AC y MUC6 con displasia evolucionan a cáncer gástrico de tipo intestinal, generalmente restringido al estómago proximal, sin afectar el antro y el píloro, sin evidencia de poliposis duodenal, cáncer colorrectal u otros síndromes de cáncer hereditario asociados.

Los focos hiperproliferativos aberrantes (*HPAPs - hyperproliferative aberrant pits*) se consideran cambios histopatológicos tempranos en el fenotipo del síndrome GAPPS, que se manifiestan como una hiperproliferación desorganizada de las glándulas oxínticas, que involucra la región foveolar atenuada, lo que da lugar a lesiones polipoides. Junto con pólipos de glándulas fundulares con displasia multifocal "plana", en el contexto de focos aberrantes, se han descrito lesiones adenomatosas gástricas, sugiriendo la participación concomitante de la secuencia adenoma-carcinoma en la génesis del CG.⁵¹

Criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome GAPPS:

Los criterios clínicos fueron propuestos por Worthley et al en 2012:⁴⁷

1. Pólipos restringidos al cuerpo y fondo gástricos, sin evidencia de poliposis duodenal o colorrectal;
2. > 100 pólipos que cubren el estómago proximal ("alfombrado") en el caso índice o > 30 pólipos en el primer grado relativo de otro caso.

3. Histología predominante de pólipos de glándulas fundulares, algunos con displasia (o un miembro de la familia con pólipos displásicos de glándulas fundulares o adenocarcinoma gástrico).
4. Un patrón de herencia autosómico dominante.
5. Exclusión de otros síndromes hereditarios de poliposis gástrica (*) y uso de inhibidor de la bomba de protones (IBP)⁴⁷

(*) El diagnóstico de exclusión de síndromes de poliposis gástrica hereditaria con mayor riesgo de cáncer gástrico incluye: poliposis asociada a MUTYH, fenotipos de poliposis adenomatosa, poliposis juvenil (BMPR1A o SMAD4), pólipos hamartómicos (Peutz-Jeghers - mutación STK1) otros) y síndrome de Cowden - (PTEN).⁵²

Eventualmente, se pueden encontrar pequeños pólipos hiperplásicos o adenomatosos <20 en el colon de familiares de pacientes con síndrome GAPPS, atribuyéndose a una protección incompleta del gen APC que promueve la actividad IA, sin embargo no se incluyen como fenotipo de este síndrome.⁵⁰

El asesoramiento genético es importante para realizar pruebas genéticas en pacientes con sospecha de síndrome. Se considera el seguimiento mediante endoscopia anual, con extirpación de los pólipos, individualmente⁴⁷.

CÁNCER GÁSTRICO FAMILIAL

TIPO INTESTINAL

El cáncer gástrico familiar intestinal (CGFI) corresponde a un síndrome de cáncer hereditario, de transmisión genética autosómica dominante, sin poliposis, caracterizado por un mayor riesgo de cáncer gástrico de tipo intestinal, en varios familiares de primer grado, con al menos una

diagnosticado a una edad temprana. Hasta la fecha, no se han identificado mutaciones genéticas.⁵³

Algunos criterios clínicos fueron propuestos por el *International Gastric Cancer Linkage Consortium* para el diagnóstico de este síndrome, descrito en 1999, en presencia de uno de los siguientes factores:⁵

- 2 o más casos de CG de tipo intestinal documentados en familiares de primer o segundo grado, con al menos uno diagnosticado antes de los 50 años.
- 3 o más casos de CG de tipo intestinal documentados en familiares de primer o segundo grado, independientemente de la edad al diagnóstico⁵.

Se han propuesto criterios individualizados para regiones con alta incidencia de CG como Japón y Portugal, basados en los criterios de Amsterdam para el síndrome de Lynch, incluyendo todos los criterios a continuación:^{5, 53}

- Al menos 3 familiares con CG tipo intestinal, uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos;
- Al menos dos generaciones sucesivas deben verse afectadas,
- Uno de los casos de CG diagnosticado antes de los 50 años

(*). Debe excluirse la poliposis adenomatosa familiar, así como otros síndromes genéticos.^{5, 45, 54}

Algunos estudios recientes han buscado identificar las probables mutaciones genéticas que causan este síndrome, a través del análisis de genes superpuestos con inserciones / deleciones, en paneles de pruebas genéticas multigénicas (NGS) de próxima generación.⁵⁵ Se ha descrito una mutación heterocigota en el gen IL12RB1, pero aún sin suficiente evidencia clínica.^{53, 56}

(*). Debe excluirse la poliposis adenomatosa familiar, así como otros síndromes genéticos.^{5, 45, 54}

Algunos estudios recientes han buscado identificar las probables mutaciones genéticas que causan este síndrome, a través del análisis de genes superpuestos con inserciones / deleciones, en paneles de pruebas genéticas multigénicas – *Next generation test* (NGS).⁵⁵ Se ha descrito una mutación heterocigota en el gen IL12RB1, pero aún sin suficiente evidencia clínica.^{53, 56}

Estudio reciente de 50 casos probables de CG intestinal familiar, con agregación familiar, en una región con alta incidencia de CG en Toscana - Italia, la edad promedio de diagnóstico fue de 71,8 ± 8,0 años (frente a 47 casos de CG intestinal esporádicos y 17 casos de CGDH). El fenotipo más prevalente fue CG en 138 de 208 familiares (50 con cáncer intestinal gástrico y 88 familiares con CG de histología desconocida), seguido del cáncer colorrectal y de mama y otros menos frecuentes. Se encontraron 43 variantes genéticas exclusivamente en estas familias. 12 variantes en 11 pacientes con CGFI. Se encontraron algunas variantes como PMS1 c.224C> T y se encontraron menos de 1 variantes potencialmente truncadas simultáneamente en SMAD4 y PRSS1. Los pacientes con probable CGFI desarrollaron CG al menos 10 años antes y tenían la mutación p53 más común, el 38% de los cuales con inestabilidad de microsatélites (MSI) y con variantes más comunes que los tumores esporádicos, proponiendo que se trata de una entidad clínica y molecular distinta, es probable la acumulación de variantes somáticas que aparecen antes, desencadenando MSI y predisposición poligénica.⁵⁷

Se necesitan más estudios para identificar las mutaciones genéticas que causan el síndrome de cáncer intestinal familiar, cuyo diagnóstico se basa actualmente en criterios clínicos. El contexto de agregación familiar puede estar involucrado en la etiopatogenia de este síndrome, y la erradicación de *H. pylori* es actualmente la estrategia de prevención ideal.⁵³

CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO

El cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) es un síndrome canceroso con transmisión autosómica dominante, caracterizado por una alta prevalencia de cáncer gástrico difuso (CGD) y cáncer de mama lobulillar (CML). La penetración de la mutación de la línea germinal en el gen CDH1 es alta,⁵⁸ con más de 100 mutaciones patogénicas en este gen que se describen.⁴⁶ En 1964 Jones EG y sus colegas observaron una alta incidencia de cáncer gástrico en múltiples generaciones de una familia maorí en Nueva Zelanda, lo que sugiere una transmisión genética autosómica dominante⁵⁹. En 1991, Shimoyama e Hirohashi demostraron la diferencia en la expresión de E-cadherina entre los tipos histológicos de cáncer gástrico,⁶⁰ y se confirmó la participación molecular de E-cadherina en la génesis del cáncer gástrico difuso, identificado en 50 % (13 de 26) de casos de cáncer gástrico difuso y en 14% (1 de 7) de cáncer mixto y solo 2 de 20 casos de cáncer intestinal en 1994, por Becker et al.⁶¹

Estos estudios permitieron el reconocimiento de CGDH, descrito por primera vez por Guilford y

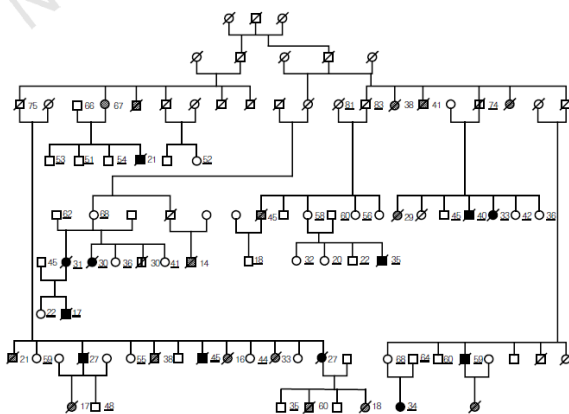


Figura 7 - Inactivación de E-cadherina en 33 miembros de la familia maorí inicial con CGDH; Guilford P et al. Nature. 1998 Mar 26;392(6674):402-5

sus colegas en 1998,⁶² cuando describieron la mutación de la línea germinal inactivante de la proteína E-cadherina (en el gen CDH-1) en 33 miembros de la primera familia maorí, y más tarde en otras dos familias maoríes, y observaron cáncer gástrico a partir de los 20 años (en promedio a los 45), con un 90% de los individuos afectados antes de los 65 años, con un 80% de penetrancia, lo que confirma la importancia de la mutación de E-cadherina como base molecular de CGDH. (Figura 7).

Aún en 1998, Gayther et al.⁶³ identificaron la mutación de la línea germinal de E-cadherina en familias con cáncer gástrico difuso de origen europeo, ausente en los múltiples casos de cáncer gástrico intestinal familiar.⁶³ En 1999, se notificó el primer caso de cáncer de mama lobulillar (CML) asociado a CGDH en pacientes con la mutación CDH1.⁶⁴ Aún en 1999, Guilford y sus colegas describieron la mutación de E-cadherina en familias de diversos orígenes étnicos con síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario, confirmando su asociación con el aumento del riesgo de CML a una edad temprana.⁶⁵

En una de las series iniciales, en 1999, Stone et al.⁴ observaron 106 pacientes con CG sometidos a análisis de cadherina-E, 10 de ellos con antecedentes familiares de cáncer gástrico y 96 esporádicos, concluyeron que menos del 3% de estos casos de CG presente en forma de mutación autosómica dominante de origen hereditario.⁴ Actualmente, se estima que el CGDH tiene una incidencia poblacional mundial de 5 a 10 por cada 100.000 nacimientos. La mayoría de los casos confirmados de CGDH son causados por mutaciones en la inactivación de la línea germinal en el gen supresor de tumores CDH1, ubicado en el cromosoma 16q22.1, que codifica E-cadherina, una proteína transmembrana ubicada en las uniones adherentes en los tejidos epiteliales, que ha funciones en la adhesión de celda a celda, detección

de voltaje y transducción de señales. La mutación del gen CDH1, con su consecuente inactivación, conduce a la pérdida de expresión de la proteína E-cadherina, un evento molecular bien establecido que induce la progresión tumoral a través del crecimiento celular desordenado, con un impacto en la migración y supervivencia de células malignas.^{10, 11, 12, 13, 46, 60, 62, 66} (Figura 3).

Las mutaciones en una segunda proteína de unión adherente, la α -catenina (CTNNA1), también se encuentran en una pequeña minoría de los casos de CGDH^{46, 58, 67}. La mutación CTNNA1 se describió, en 2013, en 3 familias con CGD, uno de ellos tenía criterios diagnósticos CGDH, con características similares a la mutación del gen CDH1.^{11, 66, 67} Las proteínas E-cadherina y α -catenina forman parte del complejo cadherina-catenina responsable de la adhesión celular. Su inactivación induce la promoción de tumores,⁶² infiltración y metástasis. Estudios recientes describen otras mutaciones como posibles causas de CGDH, aún no confirmadas, como PALB2,⁴⁶ MAP3K6, BRCA2, mutación ATM (no confirmada), BRCA1, PALB2, RAD51C,⁶⁶ INSR, FBXO24, DOT1L, CD44, RAD51C y MET.⁶⁸ Un estudio reciente identificó la mutación PALB2 en 6 individuos de 39 miembros (27%) de 22 familias con CGDH sin mutación CDH1, con un mayor riesgo de cáncer de mama y de páncreas.⁶⁹

CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL DIAGNÓSTICO CGDH

En 1999, poco después del descubrimiento del gen responsable de CGDH, el *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC) 5 definió los criterios clínicos para seleccionar familias candidatas para la prueba de cribado genético. Usando esta recomendación inicial, la tasa de detección varió entre el 25 y el 50%,⁵ y entre 50% y el 75% de los pacientes con criterios de diagnóstico de CGDH

permanecieron sin una mutación genética identificada.^{10, 11} (TABLA 2)

Con la acumulación de conocimiento sobre este síndrome hereditario, destacando la asociación con CML inicialmente descrita y, más recientemente, los defectos congénitos de labio leporino y paladar hendido (descritos en 2006)⁷⁰, el IGCLC realizó actualizaciones periódicas de su consenso sobre criterios clínicos para detectar CGDH en 2010¹¹ y posteriormente en 2015.⁶⁶ Con los nuevos criterios clínicos más flexibles actualizados por la Guía IGCLC en 2015,⁶⁶ la tasa de detección de la mutación del gen CDH1 en países con una baja incidencia de CG ha disminuido a 10-18 %.⁴⁶ Más recientemente, en 2020, se actualizaron estos criterios.⁵⁸

La mutación del gen CDH1 se asocia a CGD, CML y defectos congénitos del labio leporino y paladar hendido, que en 2013 también fueron descritos en pacientes no sindrómicos.⁷¹ Más recientemente, en 2017, la mutación CDH1 también se asoció con el síndrome de blefarocleilodencia, no relacionado con antecedentes familiares de EGC.^{72, 73}

Se cree que el riesgo acumulativo de cáncer gástrico hasta los 80 años es del 70% (IC del 95%, 59% - 80%) para los hombres y del 56% (IC del 95%, 44% - 69%) para las mujeres, y el riesgo de cáncer de mama para las mujeres es del 42% (IC del 95%, 23% - 68%) en pacientes con variantes patogénicas en CDH1,⁴⁶ diagnosticadas en promedio a los 38 años de edad y pueden ocurrir a partir de 20 años, con bajo riesgo global antes de los 20 años.^{46, 66}

En 2015, Hansford S y colaboradores⁴⁶ realizaron pruebas genéticas para la mutación CDH1 en 183 casos índice con Criterios for CGDH. De estas, 75 familias dieron positivo para la mutación del gen CDH1, con 3.858 familiares. Se han notificado 353 casos de cáncer gástrico y 89 casos de cáncer de mama. La incidencia acumulada de cáncer gástrico hasta los 80 años en estas familias fue del 70% para

TABLA 2 - Criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario del International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC). ^{5, 11, 66, 58}

GCLC 1999 ³³ Criterios establecidos	IGCLC 2010 ²⁹ Criterios establecidos ^a	IGCLC 2015 ³² Criterios establecidos ^a	IGCLC 2020 ³² Criterios establecidos ^a
≥ 2 casos de CGD en la familia, con 1 caso diagnosticado <50 años	≥ 2 casos de CG en la familia, con 1 caso de CGD diagnosticado <50 años	≥ 2 casos de CG en la familia, con al menos 1 caso de CGD	≥ 2 casos de CG en la familia, con al menos 1 caso de CGD
≥ 3 casos de CGD en la familia independiente de la edad	≥ 3 casos de CGD en la familia independientemente de la edad	1 caso de CGD diagnosticado <40 años	1 caso de CGD diagnosticado <50 años
	1 caso de CGD diagnosticado <40 años	antecedentes personales o familiares de CGD y LMC, con al menos 1 caso diagnosticado <50 años	≥ 1 caso de CGD y ≥ 1 caso de LMC en un familiar <70 años
	Antecedentes personales o familiares de CGD y CLM, con al menos 1 caso diagnosticado <50 años		≥ 2 casos de LMC en familiares <50 años
		Familias en las que se puede considerar la prueba genética*	CGD a cualquier edad en individuos con antecedentes personales o familiares (familiar de primer grado) con labio leporino o paladar hendido
		CLM bilateral o antecedentes familiares de ≥ 2 casos de CLM	antecedentes de CGD y CLM, ambos diagnosticados con <70 años
		antecedentes personales o familiares de labio leporino / paladar hendido en un paciente con CGD	CLM bilateral, diagnosticada a <70 años
		células en anillo de sello in situ y/o propagación pagetoide de células en anillo de sello	células gástricas in situ con anillo de sello o propagación pagetoide de células con anillo de sello en individuos <50 años

TABLA 2 - La E-cadherina debe evaluarse en el tumor del paciente con criterios clínicos para el diagnóstico de CGDH, mediante inmunohistoquímica. La ausencia de expresión de esta proteína en el tumor sugiere la presencia de la mutación CDH1 y el paciente debe ser derivado para pruebas genéticas. Datos adaptados de las Directrices IGCLC 2015 ⁶⁶ y 2020 ⁵⁸

los hombres y del 56% para las mujeres y el riesgo de cáncer de mama para las mujeres fue del 42%. En pacientes negativos para la mutación CDH1, se encontraron 31 mutaciones patogénicas en 34 de los 183 casos índice (19%), identificándose posibles mutaciones genéticas de penetrancia alta y moderada en 16 de 144 parientes (11%): CTNNA1, BRCA2, STK11, SDHB, PRSS1, ATM, MSR1 y PALB2. ⁴⁶

Sin embargo, un estudio reciente en el que solo el 37% de las familias con variantes patogénicas de CDH1 cumplían con los criterios clínicos menos estrictos del IGCLC 2015 estimó la penetración del cáncer gástrico en 42% para hombres y 33% para mujeres⁷⁴. Menor riesgo de cáncer gástrico también se observó en un estudio en el que el 39% de las familias cumplían con los criterios clínicos de la guía IGCLC de 2015 ⁷⁵.

Claramente, el riesgo de CGD varía entre familias y, por lo tanto, los antecedentes familiares deben tenerse en cuenta al estimar el riesgo de un portador individual. Por tanto, en lugar de utilizar una definición clínica, de acuerdo con los criterios actuales de la Directiva IGCLC - 2020, ⁵⁸ CGDH ahora se define por la presencia de una variante patogénica en la línea germinal en CDH1 o CTNNA1 en un individuo con CGD o en una familia con uno o más casos de CGD en familiares de primer o segundo grado. Solo los pacientes que cumplan con estos criterios deben recibir recomendaciones personalizadas para el manejo del cáncer gástrico. ⁵⁸

Asimismo, el cáncer de mama lobulillar hereditario (CMLH) se define en la Guía del IGCLC – 2020 ⁵⁸ por la presencia de una mutación patogénica de CDH1 en un individuo aislado con CML, generalmente bilateral e invasivo, o en familia con uno o más casos de CML en familiares de primer o segundo grado, pero sin casos conocidos de CGD. ⁵⁸ En 2018, el cáncer de mama lobulillar hereditario (CMLH) fue reconocido como una entidad clínica

independiente, asociada con la mutación del gen CDH1.⁷⁶ Las familias con CMLH pueden reclasificarse como con CGDH si CGD (o lesión precursora de CGDH) se identifica miembro de la familia en una fecha posterior. ⁵⁸No existe evidencia sólida que sugiera un mayor riesgo de otros tipos de cáncer, incluido el cáncer colorrectal, en pacientes con la mutación patogénica CDH1. ⁵⁸

Se mantienen los Criterios de la Guía del IGCLC 2015 para la realización de la prueba genética para investigación en individuos con antecedentes personales o familiares de labio leporino o paladar hendido y CGD o lesiones precursoras de la CGDH. ⁵⁸

Histología en CGDH: La CGDH presenta un fenotipo de múltiples focos de adenocarcinoma gástrico de tipo difuso, con células en anillo de sello, habitualmente de 1 mm a 4 mm, dentro de la lámina propia de la mucosa, característicamente similar a los tumores subepiteliales mesenquimales, originados en la tercera capa - submucosa, en estadio 1, a menudo preservando la mucosa, ocupando menos del 2% de la pared gástrica, en ocasiones propensa a lesiones que se extienden a la submucosa, lo que dificulta el diagnóstico endoscópico de cáncer precoz, limitado a lesiones > 4mm ^{10, 11, 77} Los focos de adenocarcinoma se encuentran con mayor frecuencia a nivel de la transición del cuerpo al antro gástrico ^{10, 11}. Los datos de la literatura sugieren una evolución natural al cáncer, con una fase inicial de crecimiento indolente de estos focos de carcinoma con células en anillo de sello durante varios años (T1a), progresando posteriormente rápidamente a cáncer avanzado (T1b), característica mesenquimal. ^{10, 11, 58, 78, 79} (Figuras 8 y 9).

En los casos en que se diagnostiquen múltiples focos de carcinoma de células en anillo de sello, mediante endoscopia o gastrectomía, se debe ofrecer al paciente la prueba genética para la mutación de CDH1. ⁵⁸ (Figuras 8 y 9).

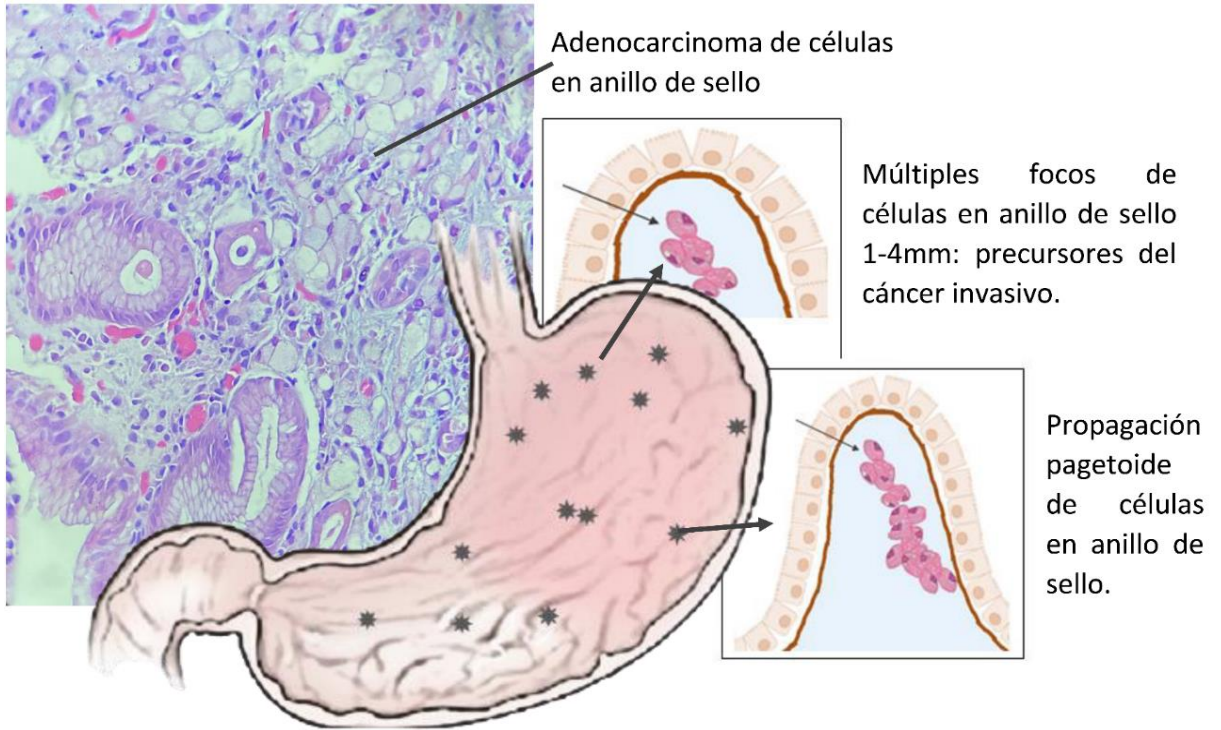


Figura 8 - ADENOCARCINOMA DIFUSO CON CÉLULAS EN ANILLO FIRMA EN CGDH.

Arte grafico: Bicalho F Assis, RV

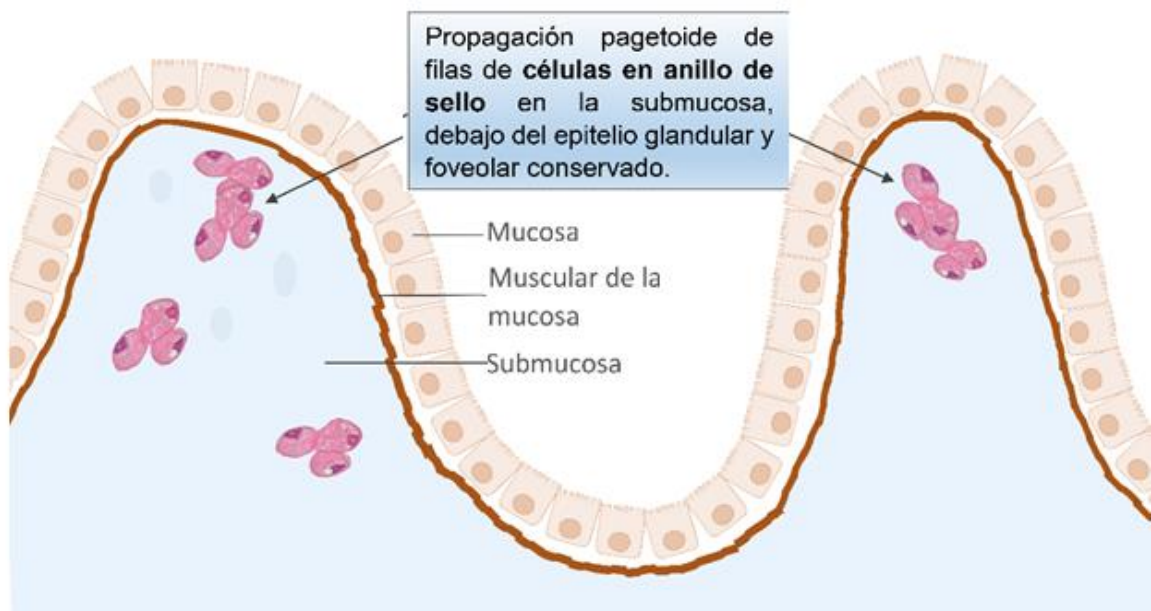


Figura 9 - Múltiples focos aislados “in situ” o propagación pagetoide de células en anillo de sello en la submucosa en CGDH: debajo del epitelio glandular y foveolar que generalmente se conservan, lo que imposibilita el diagnóstico endoscópico, inicialmente indolente seguido de infiltración de la pared gástrica y linitis plástica.

Arte grafico: Bicalho F. Assis, RV.

Estos datos confirman la necesidad de un abordaje preventivo en pacientes con la mutación genética de CGDH, cuando aún asintomáticos.^{11,66}

ASESORAMIENTO GENÉTICO Y PRUEBAS GENÉTICAS PARA CGDH

Prueba genética: cuando un paciente cumple los criterios de indicación para realizar la prueba genética, este análisis debe incluir la secuenciación de todos los exones, incluidos los límites exón-intrón y el análisis del número de copias, con el fin de detectar grandes deleciones o duplicaciones. Las grandes deleciones de CDH1 son raras y representan menos del 5% de las variantes patogénicas. Además de CTNNA1, no se han identificado genes adicionales que predisponen específicamente a la EGC, pero no el cáncer gástrico de tipo intestinal, a pesar de los esfuerzos para panelizar y exoma. La prueba PALB2, ATM, BRCA2, el síndrome de Lynch, los genes APC y TP53 pueden considerarse en familias en las que el aumento del riesgo permanece sin explicación⁵⁸.

La prueba genética debe ofrecerse al individuo y / o familias que cumplan con los criterios clínicos para el diagnóstico, siendo recomendada entre los 16 y 18 años, y puede ser considerada en individuos más jóvenes, considerando los antecedentes familiares.^{10, 11, 58, 62, 66} Se puede realizar de forma secuencial, dirigida a la mutación del gen CDH1 y posteriormente CTNNA1. Sin embargo, actualmente las pruebas genéticas de panel de múltiples genes de *Next Generation* se han vuelto cada vez más rentables, incluyendo otros genes de síndromes de cáncer hereditario relacionados con el cáncer gástrico hereditario, lo que facilita la expansión del diagnóstico.^{58, 66} En familias con una mutación genética patogénica previamente identificada, las pruebas genéticas para el gen CDH1 o CTNNA1 son más rentables.^{58, 66}

Algunas familias que cumplen con los criterios de CGDH pueden no tener la mutación CDH1¹¹ o CTNNA1, y pueden tener una mutación genética aún no identificada. Estos pacientes deben ser seguidos por tener CG hereditario con una mutación genética aún desconocida^{11, 66}.

Cuando no sea posible realizar la prueba genética en el paciente índice, se recomienda que se realice en sangre de familiares de primer grado no afectados por la enfermedad, (preferiblemente en tres familiares de primer grado simultáneamente), para identificar la mutación genética patogénica en la familia.^{66, 80}

También se deben considerar las pruebas genéticas cuando los patólogos experimentados informan un foco aislado "in situ" de células en anillo de sello, o diseminación pagetoide de células en anillo de sello en el estómago, que rara vez se observa en la forma esporádica de CGD,⁶⁶ también se recomienda en familias con historia de CGD y labio leporino o paladar hendido.^{58, 66}

Se ha creado una base de datos internacional para la consulta de mutaciones genéticas consideradas patógenas en el gen CDH1: <http://www.LOVD.nl/CDH1>.⁶⁶ Se recomienda que las mutaciones no publicadas y las variantes de la base de datos se notifiquen a la base de datos. (Póngase en contacto con C Oliveira, carlaol @ ipatimup.pt).⁶⁶

Asesoramiento genético: Se recomienda que las pruebas genéticas sean precedidas por asesoramiento genético, por un equipo multidisciplinario que incluya Gastroenterólogo, Patólogo, Genetista, Biólogo Molecular, Psicólogo, Oncólogo y Cirujano Oncológico, preferiblemente en un núcleo especializado en la atención de CGDH, con valoración psicológica 30 días antes de la prueba^{11, 58, 66}. Debe ser leído y firmado por el paciente un consentimiento informado para realizar la Prueba Genética, según la recomendación inicial

del IGCLC en 1999.⁵ reafirmada por las actualizaciones del consenso (Consenso de Cambridge en 2010,¹¹ 2015⁶⁶ y 2020⁵⁸.

Es función del asesor genético, informar al paciente de la importancia de comunicar a sus familiares sobre la enfermedad, reportando el aumento del riesgo de CG o CML, para brindar prevención a otros familiares con la mutación genética, aún no identificada, así como brindar asesoramiento prenatal, y es recomendable realizar un genograma de 2-3 generaciones.⁵⁸

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CGDH

Desde 2001, varios estudios han demostrado una alta tasa de fracaso de la endoscopia digestiva en el diagnóstico de cáncer gástrico temprano en pacientes con la mutación CDH1 y CTNNA1, independientemente del uso de técnicas avanzadas con dispositivos de aumento y cromoscopia, debido a la presencia de múltiples focos <1mm con células en anillo de sello (Figura 9), consolidando la gastrectomía reductora de riesgo como la alternativa más viable de prevención en estos pacientes. Entre varios estudios con resultados similares y baja morbilidad y mortalidad, destacamos:

- En 2001, Lewis et al.⁸¹ propusieron gastrectomía profiláctica para CGDH, siendo uno de los pioneros en esta recomendación, reportando una serie de 6 familiares asintomáticos de 2 familias diagnosticados por criterios clínicos y pruebas genéticas positivas. Todas las muestras gástricas resecaadas tenían un aspecto endoscópico normal y una prueba positiva para la mutación de E-cadherina y tenían focos microscópicos de cáncer en múltiples sitios con mucosa gástrica suprayacente normal.⁸¹
- En 2001, Lewis et al.⁸¹ propusieron gastrectomía profiláctica para CGDH, siendo uno de los pioneros en esta recomendación, reportando una serie de 6 familiares asintomáticos de 2 familias diagnosticados por criterios clínicos y pruebas genéticas positivas. Todas las muestras gástricas resecaadas tenían un aspecto endoscópico normal y una prueba positiva para la mutación de E-cadherina y tenían focos microscópicos de cáncer en múltiples sitios con mucosa gástrica suprayacente normal.⁸¹
- En 2001, otros dos estudios en América del Norte Huntsman DG et al.⁷⁷ y Chun et al.⁸² también demostraron fracaso en el diagnóstico de carcinoma temprano por endoscopia con biopsias múltiples, en pacientes asintomáticos diagnosticados después de gastrectomía profiláctica con numerosos focos ocultos de carcinoma gástrico^{77,82}.
- Em 2004, la serie de casos de Charlton A et al.⁸³, en un análisis de 6 pacientes con CGDH, miembros de 3 familias maorías diferentes sometidos a endoscopia digestiva con cromoscopia azul de metileno y rojo Congo, con biopsias dirigidas a las zonas pálidas. , demostró un foco de carcinoma con anillo de sello, no visto en la endoscopia con luz blanca en 3 pacientes, y un diagnóstico de carcinoma con células en anillo de sello en un paciente con una úlcera en la fase de cicatrización de 4 mm. Sin embargo, después de la gastrectomía total, se encontraron de 4 a 318 focos microscópicos de adenocarcinoma con células en un anillo de sello intramucoso de 0,1 a 10 mm de diámetro, predominantemente en el tercio distal y la zona de transición cuerpo / antro⁸³.
- En 2005 Shaw et al.⁸⁴ confirmaron la mejor visualización de focos de carcinoma de células de sello mediante cromoscopia con colorante rojo Congo y azul de metileno, en un seguimiento anual de 5 años. Hubo un aumento del 28% en el diagnóstico de CGP sincrónica en luz blanca al 89% con azul de metileno / rojo Congo. Sin embargo, el diagnóstico se limitó a lesiones > 4 mm⁸⁴. Sin embargo, esta técnica se suspendió debido a la toxicidad del rojo Congo.¹⁰
- En 2004, Carneiro et al.⁸⁵, en una serie de casos de 9 pacientes con mutación de E-cadherina de 3 familias, analizados por tres patólogos de forma independiente, reportaron carcinoma invasivo en todos los pacientes y 1-161 focos

de CGD precoz, ocupando 0,005- 2,96% de la mucosa gástrica. Siete pacientes tenían un foco de células de sello "in situ". En dos casos, la probabilidad de detectar carcinoma invasivo con 5 biopsias aleatorias fue superior al 50%. En otros dos casos fue del 25%, pero en 4 casos con menos lesiones, esta probabilidad fue inferior al 5% ⁸⁵.

- En 2007, Norton et al. ⁸⁶ informaron de seis individuos asintomáticos con mutación CDH1 (de 51 a 57 años de edad) con análisis de sangre oculta en heces, endoscopia digestiva alta con biopsias seriadas, endoscopia digestiva alta con aumento y biopsias seriadas, ecoendoscopia, tomografía computarizada y PET. normal, en el que todos, después de la gastrectomía total, tenían múltiples focos de adenocarcinoma T1 N0 M0 invasivo difuso con células en anillo de sello ⁸⁶.
- En 2008 Lynch HT et al en un análisis de cohorte de 4 de 56 familias con mutación CDH1, remitidas para asesoramiento genético. Se analizaron 52 individuos para la mutación CDH1, 25 de los cuales dieron positivo. Se realizó gastrectomía total en 17 individuos de 3 familias. La EGC oculta se diagnosticó en 13 de 17 individuos (76,5%) ⁸⁷.
- En 2010, Hackenson D et al. ⁸⁸ en una serie de casos de 6 pacientes con la mutación CDH1, de la misma familia (21-51 años) con endoscopia previa normal, todos tenían múltiples focos de adenocarcinoma con células en anillo de sello invasivo después de gastrectomía profiláctica⁸⁸.
- En 2011, Pandalai PK et al⁸⁹ en 10 pacientes de seis familias (edad 26-51 años), solo un paciente con un foco en CGD en endoscopia previa y 9/10 pacientes tenían hasta 77 focos de CGD no invasiva y dos de estos tenía 4-12 focos de cáncer T1 invasivo después de una gastrectomía profiláctica. La pérdida de peso promedio a los 6 meses fue del 19% ⁸⁹.
- En 2011, Chen Y et al. ⁹⁰ en un estudio prospectivo de 18 pacientes con mutación CDH1 con gastrectomía profiláctica, 17 (94%) tenían adenocarcinoma con células en anillo de sello. 12 de los 13 pacientes asintomáticos tenían T1N0 (92%), y sólo 2/12 (16%) fueron diagnosticados preoperatoriamente. La exploración por PET (tomografía por emisión de positrones) no logró identificar el CG en 10/12 pacientes (83%). La supervivencia a dos años fue del 100% para los pacientes asintomáticos y del 40% para los pacientes sintomáticos (P <0,01) ⁹⁰.
- En 2014, Bardram et al. ⁹¹ en dos familias con criterios clínicos para CGDH: 9 pacientes con mutación CDH1 de las familias A y B fueron sometidos a endoscopia, 8 asintomáticos y uno con síntomas con CG avanzado. Solo 1/8 tenía focos de CGD con células en anillo de sello en biopsias aleatorias, después de la revisión de diapositivas por un patólogo experimentado. Siete de los pacientes asintomáticos se sometieron a una gastrectomía profiláctica (un paciente de la familia A rechazó la gastrectomía). Los 7 pacientes tenían CGD, seis con múltiples focos. La pérdida de peso osciló entre 13 y 25% ⁹¹.
- En 2015, Haverkamp et al ⁹² en 11 pacientes con mutación CDH1 con una edad media de 40 años (22-61) que fueron sometidos a gastrectomía con reconstrucción con bolsa yeyunal, 9/11 (82%) tenían focos múltiples de carcinoma con células en anillo de sello ⁹².
- En 2016, Hüneburg et al. ⁹³ en siete individuos con la mutación CDH1 usando el protocolo de Cambridge con endoscopia de luz blanca de alta resolución y pancromoendoscopia con índigo carmín, demostraron solo un foco único de carcinoma de células en anillo de sello en biopsias aleatorias (14%). Después de la gastrectomía profiláctica, se detectaron

múltiples focos de CG (27) en 6 pacientes (86%).

- En 2016, Pantelis et al,⁹⁴ en nueve pacientes, ocho de los cuales tenían mutaciones en el gen CDH1 y una mutación en el gen SMAD4, sometidos a gastrectomía profiláctica, con una edad media de 41,6 años (23-60). 6/9 (67%) tenían carcinoma con células en anillo de sello multifocales⁹⁴.
- En 2017, un estudio prospectivo de Strong et al.⁹⁵ de 41 portadores de la mutación CDH1, sometidos a gastrectomía total con una edad media de 47 años (20-71). 35/41 (85%) tenían uno o más focos de CGD con células en un anillo de sello intramucoso, solo uno de los cuales se detectó preoperatoriamente. Once pacientes (27%) presentaron complicaciones que requirieron intervención y mortalidad en el perioperatorio (2,5%). Pérdida de peso media a los 16 meses del 15%, estabilizada entre 6-12 meses⁹⁵.
- En 2018, Moslim et al.⁹⁶ de 21 pacientes con mutación CDH1 (edad media 40: 31-57 años), 9/21 con gastrectomía total, observaron 8/9 (89%) con CGD estadio IA, cinco de ellos diagnosticados en el seguimiento por EDA⁹⁶.
- En 2018. Mi et al,⁷⁸ evaluaron el seguimiento de la endoscopia con biopsias aleatorias utilizando dispositivos de imágenes de banda estrecha (NBI), con focos de carcinoma con células en anillo de sello encontrados 63,6% en el grupo de pacientes con mutación patogénica CDH1 frente al 9,7% en el grupo con criterios clínicos para CGDH, pero sin mutación identificada⁷⁸.
- En 2012, una revisión sistemática de 28 estudios,⁹⁷ de Seevaratnam R et al, con 357 miembros individuales y 60 familias, 220 (61,6%) con mutación CDH1. De los 169 (76,8%) pacientes con gastrectomía profiláctica, 106 (62,7%) tenían EDA con biopsias negativas para cáncer y 147 individuos

(87%) tenían focos de carcinoma, 95 (64,6%) con células en anillo de sello⁹⁷.

GASTRECTOMÍA PROFILÁCTICA TOTAL

Se debe advertir a los pacientes con una variante patogénica en CDH1 de familias con CGDH confirmada que consideren la gastrectomía total profiláctica, independientemente de los hallazgos endoscópicos, antes de la aparición de los primeros síntomas, debido al peor pronóstico de la CGD establecido en estos pacientes y deficiencia en el diagnóstico endoscópico preoperatorio, rara vez visible en la mucosa y con crecimiento infiltrante.^{58, 76, 97} Aunque la penetración de CG en pacientes con la mutación CTNNA1 aún es poco conocida, se han descrito focos de CGD intramucosa en gastrectomía total profiláctica en pacientes jóvenes con esta mutación patógena, sugiriendo un riesgo similar al de los pacientes con la mutación patógena CDH1.⁵⁸

Siempre que sea posible, se recomienda la cirugía en la edad adulta temprana, generalmente entre los 20 y 30 años, para los pacientes con mutación CDH1, y para aquellos con la mutación CTNNA1, según los hallazgos endoscópicos o la penetración del CG en la familia. Se debe realizar una endoscopia digestiva preoperatoriamente para descartar el diagnóstico de cáncer y otras patologías que puedan alterar la técnica operatoria. Dados los mayores riesgos perioperatorios y la recuperación prolongada asociados con la edad avanzada, no se recomienda la gastrectomía total profiláctica en pacientes mayores de 70 años, a menos que exista alguna justificación digna de mención.^{58, 76}

En un estudio retrospectivo de 11 familias con CGDH, el riesgo acumulado de mutación CDH1 a los 20 años fue <1%, a los 40 años fue del 9% en hombres y del 21% en mujeres (11-46%) a los 50

años 21% en hombres y 46% en mujeres y a los 70 años 52% en hombres y 71% en mujeres.⁹⁸

Un estudio prospectivo de Koea et al., en 2000,⁹⁹ demostró que los pacientes con CGD invasiva sintomática son potencialmente curables en solo el 10%,^{66,99} con una tasa de supervivencia a 5 años del 30% que se demostró en otro estudio¹⁰⁰, lo que favorece la indicación de gastrectomía para reducir el riesgo en individuos asintomáticos con la mutación CDH1.^{66,99,100}

La gastrectomía profiláctica debe ser total, con confirmación intraoperatoria de mucosa escamosa esofágica en el margen proximal y mucosa duodenal en el margen distal, para asegurar la ausencia de mucosa gástrica residual.⁶⁶ La metástasis en los ganglios linfáticos perigástricos es extremadamente infrecuente en pacientes sometidos a una verdadera gastrectomía total profiláctica (es decir, en ausencia de EGC comprobada por biopsia). Como tal, una linfadenectomía D2 prolongada deliberada no es necesaria y generalmente se desaconseja para minimizar la morbilidad posoperatoria^{5,11,66,76}. La técnica de yeyostomía esofágica Y-Roux con el extremo del yeyuno como una pequeña bolsa se ha propuesto para reducir los efectos secundarios y puede realizarse por laparoscopia.¹⁰¹ Un metaanálisis de 2009¹⁰² informa que la técnica de reconstrucción con bolsa yeyunal produce resultados perioperatorios similares, con menos síntomas de *dumping* y reflujo biliar, con mejor calidad de vida.¹⁰² Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar la mejor técnica operatoria.

La gastrectomía profiláctica debe ser realizada preferentemente por cirujanos con experiencia en CGDH, en centros especializados, con un abordaje mínimamente invasivo (laparoscopia o robótica).⁵⁸

El análisis anatomopatológico de una pieza de gastrectomía profiláctica de un portador de una variante patógena de CDH1 tiene la posibilidad a

priori de tener al menos una lesión de carcinoma de células en anillo de sello del 95%.⁷⁶

Las complicaciones de la gastrectomía se describen en el 10 al 20% de los pacientes con mayor morbilidad aguda (especialmente después de una junostomía de esófago) con un 100% de morbilidad a largo plazo, relacionada con pérdida de peso, tránsito intestinal acelerado, síndrome de dumping, diarrea y otros informes de malestar posprandial, mala absorción de vitaminas (principalmente B y D), hierro, folatos, calcio, entre otros, con riesgo de osteoporosis, osteomalacia, esteatorrea y desnutrición,^{5,11} además del riesgo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.^{11,101} Por lo tanto, los pacientes sometidos a gastrectomía profiláctica deben ser seguidos por un equipo multidisciplinario, para minimizar las secuelas a largo plazo, incluido el abordaje nutricional, hormonal, inmunológico, neurocognitivo, con evaluación de los efectos farmacocinéticos y psicológicos.^{58,66}

Un estudio prospectivo de 2014,¹⁰³ citado por el Consenso de IGCLC de 2015,⁶⁶ demostró que la calidad de vida regresa en un año, pero los síntomas como el dolor abdominal y la pérdida de peso persisten.

ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO Y INMUNOHISTOQUÍMICO

El carcinoma de células en anillo de sello en portadores de la mutación CDH1 suele estar confinado a la lámina propia superficial, sin infiltración por debajo del músculo mucoso, habitualmente pequeño y profundo en la zona glandular, ensanchándose hacia la superficie.⁵⁸ El carcinoma difuso con células en anillo de sello, cuando se identifica, se detecta fácilmente con hematoxilina y eosina (H&E), utilizando PAS (periodic acid schif) para la evaluación de la mucina.^{11,85}

Según la clasificación de tumores del sistema digestivo de la OMS de 2010, actualizada en 2019, en estos pacientes se reconocen dos lesiones precursoras del carcinoma de células en anillo de sello: 1- carcinoma de células de sello “in situ” (con núcleos hiper cromático y despolarizado dentro de la membrana basal de una glándula, reemplazando a las células normales); 2- Propagación pagetoide de una fila de células en anillo de sello, debajo del epitelio glandular y foveolar conservado y también dentro de la membrana basal.^{42, 66}

Después de la gastrectomía profiláctica, el examen anatomopatológico debe realizarse en centros de excelencia con atención a CGDH y, si no se encuentran focos de carcinoma de células de sello, la gastrectomía no debe notificarse como negativa para carcinoma, sino como “Carcinoma no detectado en el xx% de la mucosa examinada”.⁶⁶

Con el tiempo, la CGDH avanzada puede presentarse como linitis plástica.^{10, 11, 13, 58}

Inmunohistoquímica en el tumor: La inmunohistoquímica permite el diagnóstico valorando la inmunexpresión de la proteína E-cadherina, ausente en el cáncer gástrico difuso hereditario, contrastando con su presencia en la mucosa no neoplásica adyacente^{11, 85, 66}. Sin embargo, su presencia en el tumor no excluye el diagnóstico de CGDH en pacientes / familias con criterios clínicos para esta enfermedad⁶⁶. En casos seleccionados, si el familiar afectado ha fallecido, se puede realizar una inmunohistoquímica sobre el bloque de parafina del tumor, incluso si se almacena en el laboratorio durante algunos años (tejido fijado por congelación o formalina - preferiblemente tejido normal, no maligno)^{66, 85}. Los pacientes con la mutación del gen CTNNA1 no expresan la proteína α -E-catenina en el tumor, que también puede analizarse por inmunohistoquímica en el tumor de pacientes con sospecha CGDH.⁶⁶

VIGILANCIA POR ENDOSCOPIA - PROTOCOLO CAMBRIDGE.

Para las personas que se niegan o desean posponer la gastrectomía, o para las familias que cumplen con los criterios de diagnóstico clínico, pero que permanecen sin una mutación genética identificada,^{11, 66} se recomienda la endoscopia anual, realizada por endoscopistas experimentados con conocimiento de CGDH, en centros especializados, con aparato de luz blanca de alta resolución, según el protocolo de Cambridge propuesto por el Consenso de IGCLC, en 2010, con mapeo sistemático del estómago, incluyendo 28-30 biopsias aleatorias (tres a cinco en cardias, cinco de fondo, diez en cuerpo, cinco en la zona de transición y cinco en la guarida). Las biopsias se pueden realizar con pinzas estándar, preferiblemente espiculadas para agarrar mejor la lámina propia, donde se encuentran las células de sello.¹³ En caso de lesión visible, se puede realizar una resección endoscópica de la mucosa solo con fines diagnósticos, para mayor precisión documentar el grado de invasión.⁶⁶

Si bien algunos estudios demuestran un aumento en la precisión diagnóstica mediante la cromendoscopia, hasta la realización de la gastrectomía total, es importante que todos los pacientes bajo vigilancia estén informados sobre las limitaciones de la endoscopia, ya que el diagnóstico precoz de CGD es poco frecuente, debido a la presencia de Focos de 1-4 mm de carcinoma submucosa, invisibles a la endoscopia. También se recomienda la erradicación de *H. pylori*, si está presente.⁵⁸

El consentimiento informado debe ser evaluado y firmado por el paciente, consciente de los siguientes factores:⁶⁶

- El diagnóstico de la endoscopia digestiva se limita a lesiones > 4 mm y es posible que no se

observen focos de adenocarcinoma en muestras aleatorias;⁶⁶

- La EDA no tiene intención curativa y, en caso de diagnóstico de adenocarcinoma focalizado en células en anillo de sello, ya sea en biopsia dirigida a una lesión visualizada o en biopsias aleatorias, el paciente será derivado para gastrectomía total.⁶⁶
- El protocolo de biopsias múltiples aleatorias aumenta el riesgo de complicaciones, como hemorragias. Los anticoagulantes deben suspenderse antes del examen.⁶⁶

PROTOCOLO CAMBRIDGE para seguimiento endoscópico *(del International Gastric Cancer Linkage Consortium 2010)*^{11, 66}

1. EDA anualmente, con dispositivo de luz blanca de alta definición, preferiblemente en un Centro de interés del CGDH.
2. Lavar la mucosa con mucolíticos (N-acetilcisteína) y simeticona en agua esterilizada, para una mejor visualización.
3. Inspeccionar y fotografiar toda la mucosa gástrica, prestando especial atención a las lesiones focales.
4. Un mínimo de 30 biopsias. Biopsia de las lesiones focales y registrar la posición anatómica de las lesiones encontradas. Independientemente de las biopsias específicas realizadas, agregue biopsias aleatorias de cada área anatómica gástrica (cinco muestras de cada área): a. Área prepilórica b. Antro c. Zona de transición d. Cuerpo y Fondo f. Cardia. Total de aproximadamente 30 biopsias.
5. Se recomienda la biopsia del antro y del cuerpo gástrico para la prueba rápida de ureasa o, en la primera endoscopia de vigilancia, para el diagnóstico de *H. pylori*.⁶⁶
6. Registrar la posición de la biopsia por área anatómica y circunferencia transversal (curvatura pequeña, curvatura grande, pared

anterior y pared posterior) y distancia en cm desde la arcada dentaria, rotulada por separado y enviada al laboratorio de histopatología con información clínica sobre la CGDH.

* El tiempo de exploración debe ser de al menos 30 minutos, con insuflación de aire para distender todos los pliegues gástricos, con biopsias dirigidas a todas las lesiones sospechosas y áreas pálidas, además de múltiples biopsias aleatorias (aproximadamente 30 biopsias). Cromoscopia con el carmín índigo puede ayudar en el diagnóstico de lesiones. No hay beneficios comprobados en la cromoscopia digital.

*En presencia de menor distensión del pliegue, se debe realizar una tomografía computarizada de alta resolución y una ecoendoscopia para descartar linitis plástica.

*Reafirmar al paciente mediante consentimiento informado que el diagnóstico endoscópico se limita a lesiones > 4 mm y que es posible que no se visualicen focos de adenocarcinoma.

Aunque estudios previos han reportado una baja tasa de detección de brotes de carcinoma, alrededor del 9-16%, estudios recientes, en centros especializados con dispositivos de alta definición, muestran una detección del 40-61% en biopsias gástricas en estudios de Jacobs et al. en 2019 y Mi et al en 2018, pero aún con una alta tasa de fracaso diagnóstico.^{78, 104}

Mi et al⁷⁸ diagnosticaron el 50% de los casos de CG con células en anillo de sello en biopsias aleatorias y el 25% en biopsias dirigidas a las lesiones encontradas. También informaron que la detección de focos de GC con células en anillo de sello en portadores de la mutación CDH1 disminuyó en endoscopias posteriores, lo que podría

comprometer la prevención de la endoscopia a largo plazo⁷⁸.

Como hemos visto, la probabilidad de que un individuo con la mutación patógena CDH1, presente en la muestra de gastrectomía, al menos un foco de carcinoma con células en anillo de sello es del 95%.^{58, 79} Según un modelo de estudio, en una serie de 10 gastrectomías profilácticas para pacientes con mutación CDH1, para detectar solo un foco de cáncer, se requieren 1768 biopsias por endoscopia, para una tasa de detección del 90%¹⁰⁵.

En una etapa temprana, el carcinoma con células en anillo de sello se presenta a la endoscopia en forma de lesiones planas y pálidas, que pueden ser visibles en dispositivos de luz blanca de alta definición, y se recomiendan biopsias dirigidas a estas áreas pálidas, además de biopsias al azar.^{66, 78, 106} Sin embargo, el protocolo de biopsia múltiple puede provocar cicatrices que pueden simular estas áreas pálidas.⁶⁶

Castro et al,¹⁰⁷ en un estudio reciente, informaron que se necesitaban 191 biopsias aleatorias en comparación con 21 biopsias dirigidas para identificar a un paciente con GC con células en anillo de sello en 16 portadores de la mutación CDH1.¹⁰⁷

En un estudio retrospectivo reciente de van Dieren et al.¹⁰⁶, análisis de biopsias aleatorias en 42 portadores de la mutación CDH1, se detectaron focos de CG con células en anillo de sello en 21 pacientes (50%), 11 mediante biopsias dirigidas, 3 en biopsias aleatorias y 7 en ambas. Se encontró carcinoma en 41 de las 377 biopsias dirigidas (11%) y solo en 14 de las 1563 biopsias aleatorias (0,9%). Se encontró CG con células en anillo de sello en 26 de las 30 muestras de gastrectomía, y solo en 18 de estos 26 (69%) pacientes fue posible diagnosticar CG mediante endoscopia. Los autores concluyeron que el bajo número de detecciones mediante muestreo aleatorio requiere una reevaluación crítica de la directriz IGCLC.¹⁰⁶

Se han propuesto estudios, buscando alternativas en técnicas endoscópicas avanzadas para mejorar la precisión diagnóstica de lo CGD precoz en pacientes con CGDH¹⁰⁸.

A pesar de la leve mejoría en la visualización de los focos de carcinoma con dispositivos de alta definición y cromoscopia, como demostraron desde 2005 Shaw et al, se ha avanzado poco en el seguimiento endoscópico de estos pacientes, ya que la detección de CG precoz se limita a lesiones > 4mm.⁸⁴

La endomicroscopía confocal (imágenes histológicas digitales, en tiempo real, de células ampliadas 1000 veces) no demostró beneficios adicionales en el diagnóstico temprano en CGDH.^{11, 66, 109} Un protocolo de investigación reciente se inició el 28 de agosto de 2018 - finalizó el 24 de octubre de 2019 por el NCI (*National Cancer Institute*), con análisis de estómago mediante endomicroscopía confocal, después de inyección de fluoresceína para análisis de "biopsias ópticas", con el objetivo de diagnosticar los focos de carcinoma intramucoso con células en anillo de sello en pacientes con CGDH.¹¹⁰

En un estudio reciente, la ecoendoscopia digestiva demostró una baja sensibilidad del 45% (5/11 pacientes con GC detectado), para la detección de CGD precoz en pacientes asintomáticos con la mutación CDH1.¹¹¹

A pesar de reportes de casos aislados, algunos autores sugieren prestar atención a la presencia de mucosa gástrica ectópica en el tracto gastrointestinal. En una serie de casos de 19 pacientes con CGDH con gastrectomía profiláctica, 3 pacientes (16%) tenían mucosa gástrica ectópica en el duodeno y se observó carcinoma de células en anillo de sello en uno de ellos.⁶⁶

RIESGO CML (CÁNCER DE MAMA LOBULLAR) EN CGDH

El cáncer de mama lobulillar invasivo es poco común y representa alrededor del 5 al 15% de los casos esporádicos de cáncer de mama. En CGDH, la mayoría de los casos tienen su diagnóstico inicial como CML Invasivo, altamente infiltrativo, con células enlazadas en fila única, multifocal, sin masa definida, difícil de detectar a la palpación y mamografía. Presenta mayor agresividad y peor pronóstico, con riesgo variable, reportado inicialmente como 20-40%, predominantemente en mujeres jóvenes, y en alrededor del 20% es bilateral.^{11, 112, 113}

La pérdida de expresión de E-cadherina, evaluada por inmunohistoquímica, es frecuente en CML y rara en cáncer de células ductales.¹¹ La mutación del gen CDH1 es rara en mujeres con CML sin antecedentes familiares de CGDH y no se ha descrito en CML “en situ”,^{11, 66} pero esta afirmación ha sido cuestionada por estudios recientes⁶⁶. El estudio retrospectivo en 100 pacientes con CML invasora, sin antecedentes familiares de CGDH, no observó una mutación en el gen CDH1.¹¹⁴ Estudios de la literatura del CML invasivo e in situ sin los antecedentes familiares de CGDH, evaluados para la mutación CDH1, demostraron que la mutación CDH1 rara vez se encuentra.^{115, 116, 117, 118}

En 2013, un estudio francés informó CML como la primera manifestación de CGDH, lo que sugiere una prueba genética para la mutación CDH1 en pacientes con CML <50 años. De los 18 casos con CML positivo para la mutación CDH1, 7 pacientes no tenían criterios clínicos para el diagnóstico de CGDH; 3 de ellos con CML bilateral inicial <50 años, sin antecedentes familiares de cáncer gástrico, desarrollaron posteriormente CGD sintomática.¹¹⁹

En 2014, un estudio retrospectivo de 165 pacientes con CML identificó una mutación del gen CDH1

(+) en 4/50 pacientes con CML "in situ", sin antecedentes familiares de CGDH.¹²⁰

El riesgo de CML debe controlarse con vigilancia anual con resonancia magnética de mama, a partir de los 35 años, o mastectomía bilateral reductora de riesgo para casos seleccionados.⁵⁸

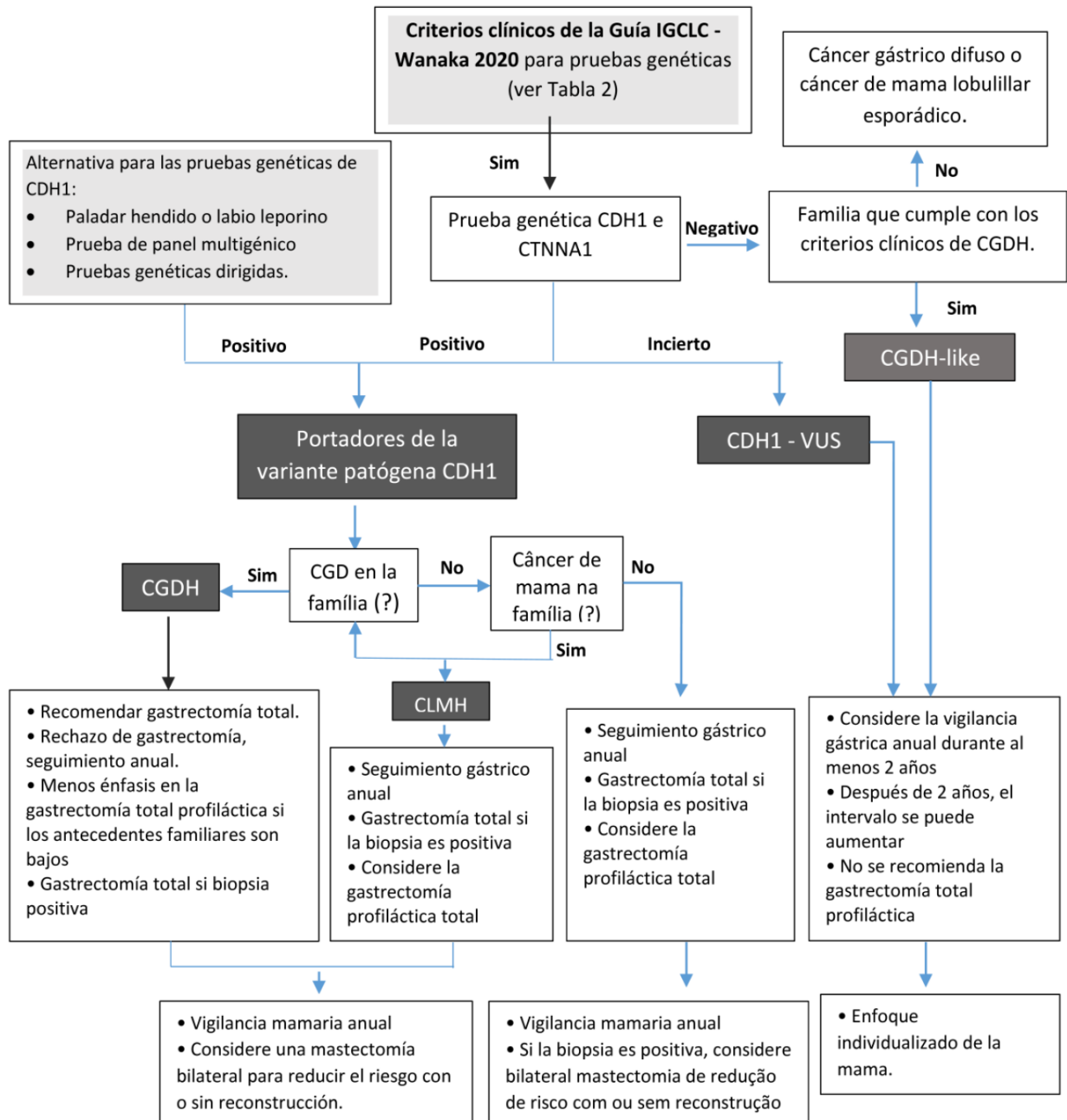
CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO DE TIPO HEREDITARIO-LIKE

Aquellos pacientes que cumplen con los criterios clínicos para CGDH, pero en los que no se han identificado variantes patogénicas en los genes CDH1 y CTNNA1, se clasifican como cáncer gástrico hereditario difuso similar (similar a CGDH) y deben ser considerados para vigilancia endoscópica o anual por al menos cada 2 años. La vigilancia debe comenzar a los 40 años, o 10 años antes del primer caso de cáncer gástrico en la familia, al menos 18 años. Dado que es más probable una biopsia positiva durante la primera endoscopia, los intervalos de vigilancia se pueden extender, a discreción del endoscopista, después de 2 años, según los hallazgos individuales de endoscopias previas y los antecedentes familiares. No se recomienda la gastrectomía total profiláctica cuando las endoscopias son negativas, debido a la incertidumbre en torno al nivel de riesgo individual de desarrollar cáncer. También se recomiendan la evaluación y vigilancia individualizadas del riesgo de cáncer de mama.⁵⁸

PORTADORES CDH1 DE SIGNIFICADO DESCONOCIDO

(VUS - variant of unknown significance)

Aunque no existe un alto grado de acuerdo entre los investigadores y el bajo nivel de evidencia, los portadores de la mutación del gen CDH1 clasificada como VUS, pero que tienen



Abordaje de individuos y familias que cumplen los criterios revisados de CGDH o aquellos con una variante patógena de CDH1. CGD = cáncer gástrico difuso. CGDH = cáncer gástrico difuso hereditario. CLM = cáncer de mama lobulillar. CLMH = cáncer de mama lobulillar hereditario. Adaptado de Blair VR et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol 2020;⁵⁸

antecedentes familiares o personales de CGD, pueden ser considerados para vigilancia endoscópica anual o bianual, de de manera similar a las familias con CGDH, individualmente. No se recomienda la gastrectomía total profiláctica en estos pacientes.⁵⁸

CONCLUSIÓN:

En esta revisión, describimos la importancia de conocer la carcinogénesis gástrica para comprender mejor la CGDH, que es una enfermedad poco conocida por ser rara (1-3% de los casos de cáncer gástrico), pero con un impacto relevante en el aumento del riesgo de cáncer gástrico. Para identificar a los pacientes con este tipo de predisposición, es necesaria una anamnesis detallada, destacando los antecedentes familiares de cáncer. Siempre que se cumplan los criterios de lo IGCLC, se deben recomendar pruebas genéticas. El CGDH es un síndrome autosómico dominante, causado principalmente por variantes patogénicas en el gen supresor de tumores CDH1, que inactiva la proteína E-cadherina, responsable de la adhesión intercelular. Esta pérdida de función aumenta el riesgo de cáncer gástrico difuso a una edad temprana, con hasta un 70% de penetrancia, presentándose con mayor frecuencia entre los 38 y los 40 años. Para las mujeres, también hay un aumento significativo en la incidencia de cáncer de mama lobulillar. Las personas con variantes patogénicas y que cumplan los criterios de CGDH deben someterse preferiblemente a una gastrectomía profiláctica entre los 20 y 30 años de edad, así como a la vigilancia activa del cáncer de mama a partir de los 35 años en las mujeres. Las familias que cumplen los criterios diagnósticos, pero sin mutación identificada, deben ser seguidas con protocolos de endoscopia especializados durante al menos 2 años, preferentemente con cromoscopia y biopsias múltiples, en un servicio de

referencia, con interés en el diagnóstico de cáncer gástrico temprano.

REFERÊNCIAS:

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
- 2- Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Gastroenterology Rev* 2019; 14 (1): 26–38
- 3- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12:354-362
- 4- Stone J, Bevan S, Cunningham D, et al. Low frequency of germline E-cadherin mutations in familial and nonfamilial gastric cancer. *Br J Cancer* 1999; 79:1935–7.
- 5- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36:873–80.
- 6- Lauren PA. The two Histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31–49.
- 7- Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19: S37–43
- 8- Lyon IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Infection with Helicobacter pylori. 1994; 61:177-240.
- 9- Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, et al. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Sep; 22(9):1435-42.
- 10- Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer.* 2010 Mar;13(1):1-10.
- 11- Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-44,
- 12- Becker KF, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol* 2000; 9:5-11.
- 13- Machado JC, Soares P, Carneiro F, et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest* 1999;79:459–465

- 14- Kawahara Y, Takenaka R, Okada H, et al. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers. *Dig Endosc.* 2009 Jan;21(1):14-9
- 15- Kitabatake S, Niwa Y, Miyahara R, et al. Confocal endomicroscopy for the diagnosis of gastric cancer in vivo. *Endoscopy.* 2006 Nov; 38 (11):1110-4.
- 16- Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer.* 2000 Dec;3(4):219-225.
- 17- Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer.* 2011 Jun;14(2):97-100.
- 18- Zheng HC, Li XH, Hara T, Masuda S, Yang XH, Guan YF, Takano Y. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. *Virchows Arch* (2008) 452:525–534.
- 19- Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma--carcinoma sequence. *Cancer* 1992 Sep 15; 70(6 Suppl):1727-31
- 20- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014 Sep 11;513(7517):202-9.
- 21- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017 Jan;66(1):6-30.
- 22- Ford CA, Forman D, Hunt RH et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014 May 20; 348:g3174.
- 23- Romano M, Ricci V, Zarrilli R. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis--implications for chemoprevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006 Nov;3(11):622-32
- 24- Chang W-L, Yeh Y-C, and Sheu B-S. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci.* 2018; 25: 68.
- 25- Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012 Jan; 44(1): 74–94.
- 26- Banks M, Graham D, Jansen M et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019 Sep; 68(9): 1545–1575.
- 27- Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2007 Nov;12 Suppl 2:32-8.
- 28- Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, et al. Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25:133–141
- 29- Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med.* 2009 Jul 21;151(2):121-8.
- 30- Kim N, Park RY, Cho SI, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2008 May-Jun;42(5):448-54.
- 31- Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion.* 2011; 83:253–260.
- 32- Yamamoto E, Suzuki H, Takamaru H, et al. Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer. *Digestion.* 2011;83(4):241-9.
- 33- Miyazaki T, Murayama Y, Shinomura Y, E-cadherin gene promoter hypermethylation in *H. pylori*-induced enlarged fold gastritis. *Helicobacter.* 2007 Oct;12(5):523-31.
- 34- Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-79
- 35- Fukayama M and Ushiku T: Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 529-537.
- 36- Chen JN, He D, Tang F and Shao CK: Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol* 2012. 46: 262-271.
- 37- Kim L, Kim JM, Hur YS, Shin YW, Park IS, Choi SJ, Han JY, Chu YC, Kim KH. Extended gastritis cystica profunda associated with Epstein-Barr virus-positive dysplasia and carcinoma with lymphoid stroma. *Pathol Int* 2012; 62: 351-355
- 38- Chen XZ, Chen H, Castro FA, et al. Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e792
- 39- Bae, J.M.; Kim, E.H. Epstein-Barr Virus and Gastric Cancer Risk: A Meta-analysis With Meta-regression of Case-control Studies. *J. Prev. Med. Public Health* 2016, 49, 97–107.

- 40- Cárdenas-Mondragón G, Torres J, Flores-Luna L, et al. Case-control study of Epstein-Barr virus and Helicobacter pylori serology in Latin American patients with gastric disease, *Br. J. Cancer* 112 (2015) 1866-1873,
- 41- Qu, Y.; Dang, S.; Hou, P. Gene methylation in gastric cancer. *Clin. Chim. Acta* 2013, 424, 53-65
- 42- Carneiro F, Fukayama M, Grabsch HI, Yasui W (2019) Gastric adenocarcinoma. In WHO Classification Editorial Board. Digestive system tumours (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.1), International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp 85-95.
- 43- Corso G, Marrelli D, Pascale V, Vindigni C, Roviello F. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2012, 12:8.
- 44- Liu XP, Tsushimi K, Tsushimi M, etc. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma. *Pathol Int.* 2001 Jun;51(6):440-4.
- 45- Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16:e60-70.
- 46- Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23-32
- 47- Worthley DL, Phillips KD, Wayte N et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61(5):774-779
- 48- Setia N, Clark JW, Duda DG et al. Familial Gastric Cancers. *Oncologist* 2015;20:1365-1377
- 49- Guideline - National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. NCCN. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. Version 4.2019 — December 20, 2019;
- 50- Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet.*2016;98(5):830-842.
- 51- De Boer WB, Ee H, Kumarasinghe MP. Neoplastic lesions of gastric adenocarcinoma and proximal polyposis syndrome (GAPPS) are gastric phenotype. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(1):1-8.
- 52- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223-262; quiz 263
- 53- van der Post RS, Oliveira C, Guilford P, Carneiro F. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013-2018 *Fam Cancer.* 2019 Jul;18(3):363-367
- 54- Corso G, Roncalli F, Marrelli D, et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 385132.
- 55- Chen H, Wang J, Zhuang Y, Wu H. Identification of the potential molecular mechanism and driving mutations in the pathogenesis of familial intestinal gastric cancer by whole exome sequencing. *Oncol Rep.* 2018 Oct;40(4):2316-2324
- 56- Vogelaar IP, van der Post RS, van de Vosse E et al. Gastric cancer in three relatives of a patient with a biallelic IL12RB1 mutation. *Fam Cancer* 2015.14:89-94
- 57- Carvalho J, Oliveira P, Senz J et al. Redefinition of familial intestinal gastric cancer: clinical and genetic perspectives. *J Med Genet* 2020;0:1-11
- 58- Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020; 21: e386-97
- 59- Jones EG. Familial gastric cancer. *N Z Med J* 1964;63:287-96.
- 60- Shimoyama Y, Hirohashi S. Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinomas. *Cancer Res* 1991;51:2185
- 61- Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, Höfler H. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994;54:3845-3852.
- 62- Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392:402-5.
- 63- Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res.* 1998; 58:4086-9.
- 64- Keller G, Vogvelsang H, Becker I et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *American Journal of pathology*, 1999. Aug;155(2):337-42
- 65- Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999; 14:249-55.
- 66- van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015 Jun;52(6):361-74.
- 67- Majewski IJ, Kluij I, Cats A, et al. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol.* 2013 Mar;229(4):621-9.

- 68- Zhang H, Feng M, Feng Y et al. Germline mutations in hereditary diffuse gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2018;30(1):122-130.
- 69- Fewings E, Larionov A, Redman J, et al. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;3(7):489-498.
- 70- Frebourg T, Oliveira C, Hochain P et al. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet* 2006;43:138-42.
- 71- Vogelaar IP, Figueiredo J, van Rooij IA et al. Identification of germline mutations in the cancer predisposing gene CDH1 in patients with orofacial clefts. *Hum Mol Genet* 2013;22:919-26.
- 72- Ghoumid J, Stichelbout M, Jourdain AS, et al. Blepharochelidontic syndrome is a CDH1 pathway-related disorder due to mutations in CDH1 and CTNND1. *Genet Med* 2017; 19:1013-21.
- 73- Figueiredo J, Melo S, Carneiro P et al. Clinical spectrum and pleiotropic nature of CDH1 germline mutations *J Med Genet* 2019; 56:199-208.
- 74- Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML. Comparison of CDH1 Penetrance Estimates in Clinically Ascertained Families vs Families Ascertained for Multiple Gastric Cancers *JAMA Oncol* 2019; 5: 1325-1331.
- 75- Xicola RM, Li S, Rodriguez N et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. *J Med Genet* 2019; 56: 838-43
- 76- Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, et al. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect. *J Med Genet* 2018;55:431-41.
- 77- Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001;344:1904-9.
- 78- Mi EZ, Mi EZ, di Pietro M, et al. Comparative study of endoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer according to CDH1 mutation status. *Gastrointest Endosc* 2018; **87**: 408-18
- 79- Rocha JP, Gullo I, Wen X et al. Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology* 2018; 73: 878-886
- 80- Lynch HT. Family information service and hereditary cancer. *Cancer* 2001;91:625-8.
- 81- Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery*. 2001;130:612e619.
- 82- Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, Donohue JH. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer*. 2001 Jul 1;92(1):181-7.
- 83- Charlton A, Blair V, Shaw D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut*. 2004;53:814-820.
- 84- Shaw D, Blair V, Framp A et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005; 54: 461-468.
- 85- Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol*. 2004;203:681-687.
- 86- Norton JA, Ham CM, Van Dam J, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, Chun N, Kurian AW, Ford JM. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007;245:873-9.
- 87- Lynch HT, Kaurah P, Wirtzfeld D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis, genetic counseling, and prophylactic total gastrectomy. *Cancer*. 2008; 112:2655-2663.
- 88- Hackenson D, Edelman DA, McGuire T, Weaver DW, Webber JD. Prophylactic Laparoscopic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer: a case series in a single family. *JSLs*. 2010; 14:348e352
- 89- Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, Patel D, Yoon SS. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery*. 2011; 149:347e355.
- 90- Chen Y, Kingham K, Ford JM, et al. A prospective study of total gastrectomy for CDH1-positive hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:2594e2598.
- 91- Bardram L, Hansen TVO, Gerdes A-M, Timshel S, Friis-Hansen L, Federspiel B. Prophylactic total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer: identification of two novel CDH1 gene mutations and a clinical observational study. *Fam Cancer*. 2014; 13:231e242.
- 92- Haverkamp L, van der Sluis PC, Ausems MG, et al. Prophylactic Laparoscopic total gastrectomy with jejunal pouch reconstruction in patients carrying a CDH1 germline mutation. *J Gastrointest Surg*. 2015; 19:2120e2125.
- 93- Hüneburg R, Marwitz T, van Heteren P et al. Chromoendoscopy in combination with random biopsies does not improve detection of gastric cancer foci in

- CDH1 mutation positive patients. *Endosc Int Open*. 2016 Dec;4(12):E1305-E1310.
- 94- Pantelis D, Huneburg R, Adam R, et al. Prophylactic total gastrectomy in the management of hereditary tumor syndromes. *Int J Colorectal Dis*. 2016; 31:1825e1833.
 - 95- Strong VE, Gholami S, Shah MA, et al. Total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer at a single center. *Ann Surg*. 2017; 266:1006e1012.
 - 96- Moslim MA, Heald B, Tu C, et al. Early genetic counseling and detection of CDH1 mutation in asymptomatic carriers improves survival in hereditary diffuse gastric cancer. *Surgery*. 2018;164(4):754-9.
 - 97- Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, Dixon M, Bocicariu A, Helyer L. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer* (2012) 15 (Suppl 1):S153–S163
 - 98- Pharoah P, Guilford P, Caldas C, et al. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348–53.
 - 99- Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:346–51.
 - 100- Stiekema J, Cats A, Kuijpers A, van Coevorden F, Boot H, Jansen EP, Verheij M, Balague Ponz O, Hauptmann M, van Sandick JW. Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:686–93
 - 101- Mastoraki A, Danias N, Arkadopoulos N, Sakorafas G, Vasiliou P, Smyrniotis V. Prophylactic total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. Review of the literature. *Surg Oncol*. 2011 Dec;20(4):e223-6.
 - 102- Gertler R, Rosenberg R, Feith M, et al. Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2838–2851.
 - 103- Woster E, Liu X, Richardson S, et al. The impact of prophylactic total gastrectomy on health-related quality of life: a prospective cohort study. *Ann Surg* 2014 Jul;260(1):87-93.
 - 104- Jacobs MF, Dust H, Koeppe E, et al. Outcomes of endoscopic surveillance in individuals with genetic predisposition to hereditary diffuse gastric cancer. *Gastroenterology* 2019; 157: 87–96.
 - 105- Fujita H, Lennerz JK, Chung DC, et al. Endoscopic surveillance of patients with hereditary diffuse gastric cancer: biopsy recommendations after topographic distribution of cancer foci in a series of 10 CDH1-mutated gastrectomies. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11):1709-17.
 - 106- van Dieren JM, Kodach LL, den Hartog P et al. Gastroscopic surveillance with targeted biopsies compared with random biopsies in CDH1 mutation carriers *Endoscopy*. 2020 Oct;52(10):839846
 - 107- Castro R, Pita I, Libanio D et al. Random biopsies in patients harbouring CDH1 mutation: time to change protocol? *Endoscopy* 2018; 50: S76.
 - 108- Ruft S, Curtin Bryan, Quezado M et al. Evaluation of confocal endoscopic microscopy for detection of early-stage gastric cancer in hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) syndrome. *J Gastrointest Oncol* 2019 Jun;10(3):407-411.
 - 109- Lim YC, di Pietro M, O'Donovan M etc. Prospective cohort study assessing outcomes of patients from families fulfilling criteria for hereditary diffuse gastric cancer undergoing endoscopic surveillance. *Gastrointest Endosc* 2014;80:78–87.
 - 110- Confocal Endoscopic Microscopy for the Detection of Early Gastric Cancer in Subjects With Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome.(ongoing protocol at National Cancer Institute, finished Oct/24/2019).
 - 111- Kumar S, Katona BW, Long JM, et al. Endoscopic Ultrasound Has Limited Utility in Diagnosis of Gastric Cancer in Carriers of CDH1 Mutations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Feb;18(2):505-508.
 - 112- Keller G, Vogelsang H, Becker I et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am J Pathol* 1999;155:337-42.
 - 113- Schrader KA, Masciari S, Boyd N et al. Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Fam Cancer* 2008;7:73 -82.
 - 114- Valente AL, Rummel S, Shriver CD, Ellsworth R. Sequence-based detection of mutations in cadherin 1 to determine the prevalence of germline mutations in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2014 Jul 19;12(1):17.
 - 115- Rahman N, Stone JG, Gusterson B et al. et al. Lobular carcinoma in situ of the breast is not caused by constitutional mutations in the E-cadherin gene. *Br J Cancer* 2000. Feb;82(3): 568–70.
 - 116- Masciari S, Larsson N, Senz J, et al. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet* 2007. Nov;44(11): 726–31.
 - 117- Schrader KA, MAsciari S, Boyd N et al. Germline mutations in CDH1 are infrequent in women with early-

- onset or familial lobular breast cancers *J Med Genet* 2011. Jan;48(1): 64–8.
- 118- Xie ZM, Li LS, Laquet C et al. ermline mutations of the E-cadherin gene in families with inherited invasive lobular breast carcinoma but no diffuse gastric cancer. *Cancer* 2011. Jul 15;117(14): 3112–7.
- 119- Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, et al. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet* 2013 Jul;50(7):486-9.
- 120- Petridis C, Shinomiya I, Kohut K et al. Germline CDH1 mutations in bilateral lobular carcinoma in situ. *British Journal of Cancer* 2014 Feb 18;110(4):1053-7.

Cáncer Gastrointestinal Hereditario

(1ª Edición - Español)



Carcinogénesis colorrectal

Marcadores moleculares y medicina de precisión en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal

Prueba genética: Secuenciación de próxima generación (NGS) en cáncer gastrointestinal hereditario

Cáncer gastrointestinal en Síndrome de Li-Fraumeni

Síndrome de Lynch

Síndrome de Lynch asociado con cáncer ginecológico

Tratamiento oncológico del cáncer colorrectal MSI-H esporádico y en síndrome de Lynch

Síndromes de poliposis adenomatosa

Síndromes de Poliposis hamartomatosa

Lesiones serradas colorrectais y síndrome de poliposis serrada

Enteroscopia en síndromes de poliposis colorrectal

Carcinogénesis gástrica y cáncer gástrico familiar y hereditario

Concebido por el Comité de Cáncer Hereditario de SIED (Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva), en una revisión detallada de los datos de la literatura científica actual, este libro está dirigido al público de médicos e investigadores especialistas multidisciplinares, involucrados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer familiar y gastrointestinal hereditario.

Su contenido es tanto una fuente de investigación científica como una guía para la práctica clínica.