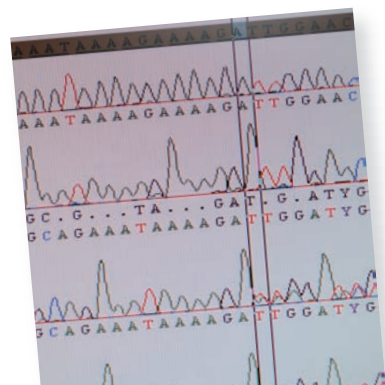


Determinar la herencia en **cáncer de colon** salva vidas



Secuenciación
de los genes.

La Unidad de Prevención de Cáncer Colorrectal y la Consulta de Alto Riesgo examina la posibilidad de contraer la enfermedad tumoral

CUN ■ “Actualmente sabemos que, en muchos casos de cáncer de colon, el componente hereditario o familiar juega un papel muy importante”, asegura la doctora Maite Herráiz, especialista del departamento de Digestivo de la Clínica Universidad de Navarra y responsable de la nueva Unidad de Prevención y Consulta de Alto Riesgo de Tumores Digestivos que ha puesto en marcha el centro médico.

En cuanto a la tipología de la enfermedad, el panorama actual del cáncer de colon presenta entre un 75 y un 80% de casos esporádicos. Según describe la doctora Herráiz, “son casos en los que aparece un cáncer de co-

lon, de forma aislada, en un solo miembro de la familia y en ninguno más, sin que aparentemente incida en la enfermedad ningún componente hereditario”. Además, se sabe que uno de cada 5 pacientes afectados (un 20%), “tiene algún familiar cercano, padres, hermanos o hijos, diagnosticados de un cáncer de colon”. Por último, entre un 3 y un 5% de los casos corresponden a síndromes de cáncer hereditarios conocidos y bien determinados. “De ellos sabemos a qué edad aparecen los pólipos o los tumores, cuál es su evolución, qué tratamientos quirúrgicos deben aplicarse, y el riesgo de desarrollar otros tumores fuera del colon que también

hay que vigilar.”, afirma la especialista.

La unidad de prevención nace así con el objetivo prioritario de prevenir el cáncer colorrectal en la población general y, más especialmente, en aquellos pacientes con un riesgo elevado de padecerlo.



LA CIFRA

20%

Se sabe que uno de cada 5 **pacientes afectados** (un 20%), tiene algún familiar cercano, padres, hermanos o hijos, diagnosticados de un cáncer de colon.

“Nuestra finalidad principal es identificar qué personas tienen mayor probabilidad de desarrollar un tumor en el colon, debido a sus antecedentes personales o familiares, para aplicarles una estrategia de prevención adecuada”, subraya la especialista.

TRES SÍNDROMES HEREDITARIOS MÁS FRECUENTES. Hoy en día se conocen las características por las que el perfil de un paciente puede corresponder a uno de los tres síndromes hereditarios más frecuentes ya determinados y comprobar así la presencia de alguno de los genes responsables de esa predisposición. “Por ahora se pueden estudiar en el laboratorio



La doctora Maite Herráiz realiza una colonoscopia.

hasta cinco genes. Dos de ellos están asociados a síndromes de poliposis y los otros tres a casos de cáncer colorrectal sin presencia de pólipos. No obstante, es posible que existan más porque hay familias con numerosos miembros afectados o que presentan multitud de pólipos, a los que hemos hecho el análisis de los genes conocidos y no los presentan”, apunta la doctora Herráiz.

En los casos en los que está presente un gen mutado, la persona afectada podrá transmitir o no transmitir a sus hijos la predisposición a padecer la enfermedad. Esta doble posibilidad se fundamenta en el hecho de que de cada gen existen dos copias. De este modo, los descendientes pueden heredar la copia alterada y presentar una alta predisposición a padecer la enfermedad, o, por el con-

trario, pueden recibir la copia sana. En este segundo caso el riesgo será similar al de la población general, “por lo que las medidas preventivas serán las mismas que para cualquier persona que no presente componente hereditario. En caso de heredar el gen con la mutación que predispone al cáncer de colon, deberá trazarse una estrategia de prevención adecuada al síndrome que presente el paciente”, explica la especialista.

DOS GENES RESPONSABLES DE POLIPOSIS. Existen dos genes de los que ya se ha comprobado su responsabilidad directa en la incidencia del tipo de cáncer colorrectal caracterizado por poliposis (aparición de numerosos pólipos). Los genes responsables de los síndromes de poliposis son el gen APC (poliposis

PASA A LA PÁG.20>>

PACIENTES INDICADOS

En términos generales, los pacientes para los que estaría indicado acudir a una Consulta de Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal son aquellos que cumplen con alguno de los requisitos que se describen a continuación:

- Paciente diagnosticado de cáncer colorrectal antes de los 50 años.
- Paciente con cáncer colorrectal múltiple (dos tumores o más) que puede ser sincrónico (aparición de tumores al mismo tiempo) o metacrónico (en momentos distintos).
- Paciente con un familiar de primer grado (padres, hermanos o hijos) con cáncer colorrectal diagnosticado con menos de 60 años
- Paciente con, al menos, dos familiares de primer grado (padres, hermanos o hijos) con cáncer colorrectal diagnosticado a cualquier edad.
- Paciente o familiares diagnosticados de pólipos en el colon a una edad temprana, por debajo de los 45 años, o con múltiples pólipos (más de 10).

CÁNCER DE COLON Y ANÁLISIS GENÉTICOS

En España se diagnostican cada año 25.000 casos de cáncer de colon. En 1.250 (un 5%) existe un componente hereditario. Los estudios genéticos permiten tratar al paciente de forma personalizada y prever el riesgo de enfermar de sus familiares

Riesgo de padecer la enfermedad:



1 EL PACIENTE

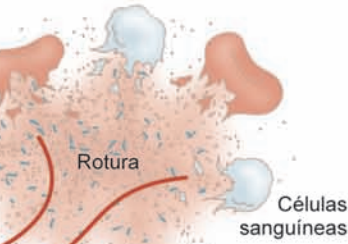
Está indicado para personas que cumplan alguno de estos criterios:

- Cáncer de colon múltiple
- Cáncer de colon antes de los 50 años
- Múltiples pólipos (más de 15)



2 MUESTRA

Se obtienen 10 ml de sangre para hacer el análisis



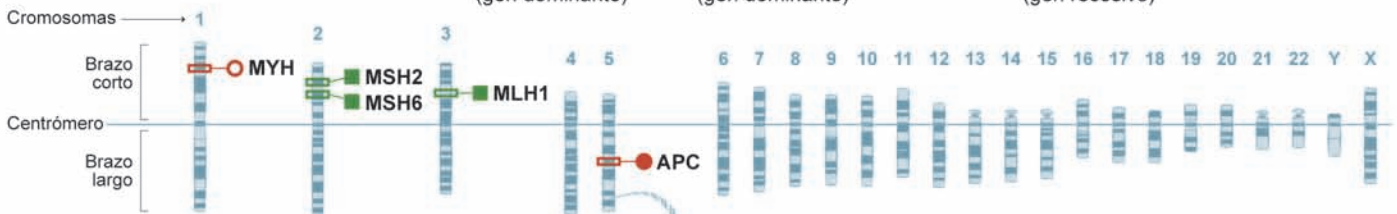
3 EXTRACCIÓN DEL ADN

Se rompen las células sanguíneas y se separa el ADN de los otros componentes celulares

ADN

GENES QUE SE ANALIZAN

Localización en los cromosomas humanos



ADN

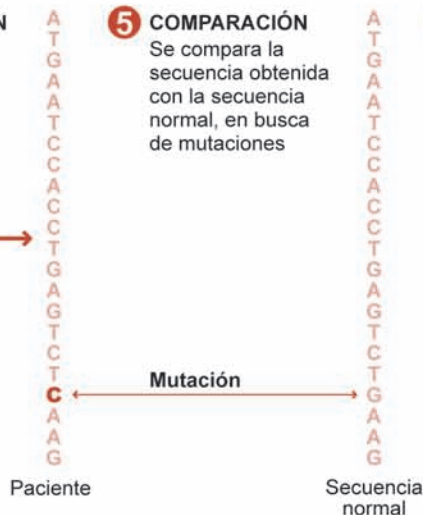
4 SECUENCIACIÓN

Se lee el código genético de los genes que predisponen a padecer la enfermedad

5 COMPARACIÓN

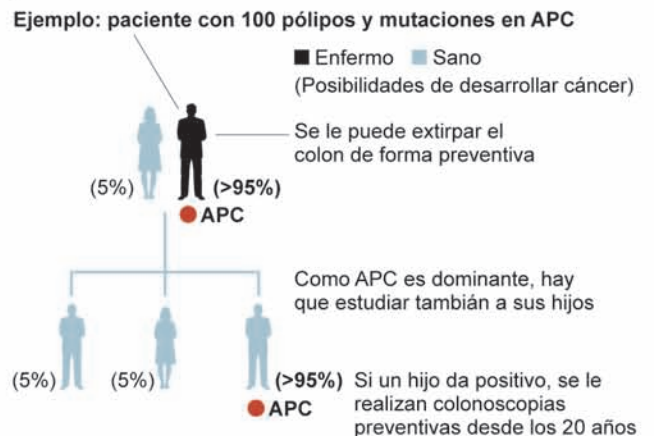
Se compara la secuencia obtenida con la secuencia normal, en busca de mutaciones

Gen estudiado



6 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El resultado de los análisis permite tratar al paciente con más eficacia y saber si sus familiares deben considerarse de riesgo para desarrollar la enfermedad



<<VIENE DE LA PÁG.19

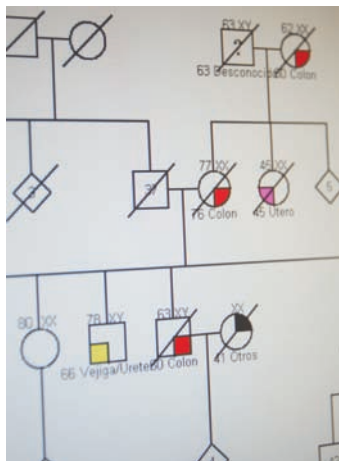
adenomatosa familiar de herencia autosómica dominante) y el MYH (poliposis adenomatosa familiar de herencia autosómica recesiva).

Para comprobar en un paciente con múltiples pólipos en el colon (por ejemplo, 100) la existencia de la mutación que predispone a la poliposis y, como consecuencia, al cáncer de colon, los especialistas de la unidad proceden a secuenciar todo el gen, mediante un software desarrollado para esta tarea. Una vez localizado el lugar donde se sitúa la mutación “se buscará directamente en sus familiares más cercanos, hermanos e hijos, la alteración concreta de ese gen determinado. En caso de que estos familiares presenten la mutación, deberán seguir una estrategia de prevención mucho más intensa, ya que sabemos que el riesgo de cáncer de colon es muy elevado”, advierte la especialista.

En concreto, se sabe que la probabilidad de padecer la enfermedad en pacientes portadores de mutaciones en APC es cercana al 100%. “Eventualmente los pacientes con una mutación en este gen desarrollarán cáncer de colon a una edad media aproximada de 45 años”, explica. En esta situación puede ser aconsejable extirpar el colon de forma preventiva ante la imposibilidad de tratar el número tan elevado de pólipos mediante colonoscopia, dada la velocidad a la que se generan de un año a otro, ya que cualquiera de ellos podría malignizarse. En el caso del gen APC, la herencia sigue un patrón vertical porque se transmite de padres a hijos.

Por su parte, el familiar que no es portador de la mutación por haber recibido la copia sana del gen deberá llevar unas pautas de prevención como las de la población general. Estas medidas consisten en una colonoscopia a

UN GENOGRAMA



Es la representación gráfica del **árbol familiar**, cuyo objetivo es conocer qué otros individuos de la familia tienen la enfermedad.

TRES VISIONES MÉDICAS

Javier Rodríguez, oncólogo

“Muchos de los pacientes con cáncer colorrectal nos muestran su inquietud por si sus familiares más cercanos pueden también resultar afectados. Estas dudas vienen del mayor conocimiento actual de la biología de los diferentes cánceres hereditarios. De ahí la importancia de la unidad de prevención”.

José Luis Hernández, cirujano general

“Los cirujanos tenemos contacto con los pacientes. Cuando operamos un CCR les explicamos que sus familiares directos tienen un riesgo elevado de padecer un cáncer de intestino grueso. Les aconsejamos acudir a la Consulta de Alto Riesgo para un seguimiento más estrecho”.

Oscar Beloqui, Chequeos

“Desde la unidad de Chequeos trabajamos en constante colaboración con el área de Prevención de tumores digestivos, conscientes de que la evaluación del riesgo en familiares de pacientes, puede, en algunos casos, salvarles la vida”.

partir de los 50 años, ya que el riesgo que presenta de desarrollar un CCR es mucho menor.

“A los familiares en los que se ha descartado la presencia de la mutación se les ahorra la necesidad de someterse a frecuentes colonoscopias preventivas, una prueba segura pero no exenta de ciertos riesgos siempre asumibles ante la posibilidad de padecer un cáncer”, precisa la doctora Herráiz.

En el caso del gen MYH la determinación de la probabilidad de heredar la alteración es más compleja. El MYH está asociado a un síndrome de poliposis que constituye una novedad en la genética del cáncer porque es un síndrome autosómico recesivo, es decir, es necesario recibir una copia alterada del padre y otra de la madre para desarrollar la enfermedad. “Por eso decimos que este tipo de poliposis tiene un patrón horizontal. No afecta a individuos de dos generaciones sucesivas (padres e hijos) sino que ocurre en familiares de la misma generación, en varios hermanos”, describe.

En líneas generales, a los pacientes con poliposis elevada se les hace un estudio de los genes para saber si ofrecen resultado positivo a la presencia de alguna mutación.

EL SÍNDROME DE LYNCH: GENES MLH1, MSH2 Y MSH6

Un tercer grupo de cáncer colorrectal hereditario es el síndrome de Lynch. Aunque este síndrome es más frecuente que las poliposis, identificar qué pacientes lo padecen puede ser más complicado. El síndrome de Lynch es especialmente frecuente en familias en las que hay tres miembros diagnosticados de cáncer de colon en dos generaciones sucesivas, sobre todo si uno de ellos tuvo la enfermedad antes de los 50 años. Pero además, aquellas personas que han sido diagnosticadas de un cáncer

PASA A LA PÁG.22>>

Un síndrome hereditario llega a la Consulta de Alto Riesgo

CUN ■ A Juan le han hecho un análisis en la empresa. A su médico le llama la atención ver que tiene anemia. Como en los análisis de años anteriores todo era normal le aconseja a Juan que le practiquen una colonoscopia para ver si está perdiendo sangre por el colon. Sorprendentemente el especialista que le hace la colonoscopia le comunica que han encontrado numerosos pólipos en el colon y que esa debe de ser la causa de la anemia. Tiene tantos y tan grandes que no se los pueden extirpar por vía endoscópica. Le recomienda entonces que sea visto en la Unidad de Prevención y Consulta de Alto Riesgo de Tumores Digestivos. Al elaborar la historia familiar, Juan comenta que su padre fue diagnosticado de cáncer de colon a los 63 años y murió cinco años después.

Le aconsejan operarse del colon y hacerse un análisis genético ya que podría ser portador de una mutación en el gen APC (responsable de un síndrome hereditario de poliposis). Juan es intervenido y cuando el patólogo analiza el colon descubre que al menos cuatro pólipos de los cerca de 100 que tenía muestran ya principio de tumor. Pero la cirugía ha conseguido curarle.

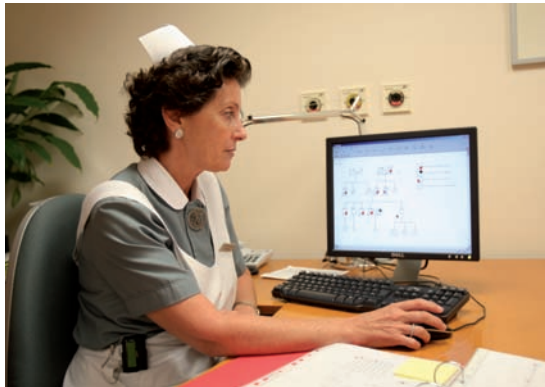
A las pocas semanas llega el resultado del análisis genético. Se confirma que Juan tiene una mutación en el gen APC. Desde la con-

sulta le recomiendan que sus tres hijos, con edades entre 29 y 22 años, se hagan el análisis por si hubieran heredado la mutación. Al realizarles la analítica se comprueba que solamente uno, Jorge, el mayor, es portador de la mutación. Jorge acude a realizarse una colonoscopia como le han recomendado y se comprueba que de momento presenta 15 pólipos. Como todavía son pequeños se los pueden quitar mediante colonoscopia. Dentro de un año tendrá que volver. María y Carmen, al no ser portadoras de la mutación, no será necesario que se hagan colonoscopias.

El caso presentado es real, si bien los nombres de los pacientes son ficticios con el fin de mantener su confidencialidad.



La doctora Zárate, bióloga de la unidad de Genética Clínica.



Pilar Pérez, enfermera de la unidad, coordina la educación sanitaria al paciente.

<<VIENE DE LA PÁG.21

de colon sincrónico (dos tumores al mismo tiempo) o metacrónico (aparición de tumores en dos momentos distintos de la vida) también pueden tener un síndrome de Lynch. Un hecho muy llamativo de este síndrome es que se asocia a tumores de endometrio (matriz), estómago, ovario, riñones y vía biliar. Por eso es aconsejable estudiar en unidades especializadas a aquellas personas que tienen una combinación de estos tumores en su familia.

Cuando la sospecha de un síndrome de Lynch es muy alta, se puede hacer directamente el análisis genético. Los genes que pueden ser responsables del desarrollo de un Lynch son tres: el MLH1, el MSH2 y el MSH6. Además, los tumores que aparecen como consecuencia de la alteración de estos genes son molecularmente diferentes a los tumores esporádicos. Esta diferencia puede aprovecharse como un primer filtro diagnóstico cuando existen indicios de un posible síndrome de Lynch. Por ejemplo, a un paciente diagnosticado de cáncer de colon a los 48 años y sin otros antecedentes de cáncer en la familia, se le estudia "molecularmente" el tumor. Si presenta rasgos moleculares de un tumor de Lynch, se indican entonces los análisis genéticos.

Los pacientes con síndrome de Lynch presentan entre un



De izda. a dcha., Maite Betés, Miguel Muñoz y Maite Herráiz (del servicio de Digestivo), Óscar Beloqui (Unidad de Chequeos), Cristina Carretero (Digestivo), Javier Rodríguez (Oncología), José María Araquistáin (Chequeos) y José Luis Hernández (Cirugía).

EL ESTUDIO GENÉTICO

Una vez que se decide realizar el estudio genético sólo es necesario extraer 10 ml de sangre al paciente. En el laboratorio de genética se separan los glóbulos blancos -células sanguíneas con núcleo- y a partir de ellos el ADN del paciente. El siguiente paso es "secuenciar" el gen, o lo que es lo mismo, leer una a una las diferentes letras que componen el gen. La "secuencia" del paciente se comparará después con una secuencia patrón y de esta manera se determinarán los errores que puedan haber. "De este modo se observa si existe o no un cambio o alteración en esa secuencia", precisa la especialista. En definitiva, para determinar la herencia de

un síndrome genético de cáncer colorrectal, "la situación ideal pasa por analizar la sangre del paciente que tiene la enfermedad y comprobar que da resultado positivo a una alteración genética conocida. A partir de ahí, se puede analizar el resto de la familia y establecer la relación causa/efecto entre la alteración que manifiesta el gen y la enfermedad del paciente", describe. En este sentido, la doctora Herráiz asegura que la consulta con los pacientes y familiares tiene un carácter "muy pedagógico, ya que se trata de explicarles el significado del síndrome que les afecta, así como las repercusiones que puede tener en su familia".

70 y un 80% de riesgo de padecer cáncer de colon a lo largo de su vida, "por lo que en estas personas es muy importante efectuar un seguimiento detallado", advierte la especialista.

PRIMERA CONSULTA EN LA UNIDAD. Cuando un paciente acude a la unidad de prevención con indicios de presentar alguno de los síndromes hereditarios lo primero que hace el especialista es elaborar un genograma (representación gráfica del árbol familiar). "Se trata del dibujo de un árbol familiar detallado. Para elaborarlo preguntamos de forma exhaustiva sobre los antecedentes familiares de cáncer, no sólo de colon, sino también de algunos otros cánceres que pueden estar relacionados, como el de estómago, ovario, endometrio, cerebro, riñón o de la vía biliar, también asociados a alguno de estos síndromes", advierte la experta.

Una vez dibujado el árbol familiar, se observan las generaciones que han resultado afectadas por la enfermedad y la edad de aparición. "Es muy importante obtener un genograma bien detallado -apunta- porque así podremos determinar, con la mayor exactitud posible, el tipo de síndrome responsable de los tumores en esa familia". Intuida la alteración genética que puede estar implicada en los casos de cáncer en ese grupo familiar, se deberá secuenciar el gen comprometido en un individuo que haya padecido el tumor y/o los pólipos. Cuando el resultado sea positivo, se buscará la mutación en el resto de familiares que no han manifestado todavía pólipos, ni tumores (según el síndrome del que se trate). A los individuos portadores de la mutación se les valorará la estrategia para el tipo de afectación genética que presenten.