



¿POR QUÉ ES TAN IMPORTANTE LA HISTORIA FAMILIAR?

El valor del testeo genético para un diagnóstico efectivo y
como herramienta para la prevención



LABORATORIO DE
DIAGNOSTICO
MOLECULAR

CASO CLÍNICO

Raquel es una mujer de 44 años con un índice de masa corporal (IMC) de 32. En la consulta ginecológica presentó un sangrado uterino anormal, por lo que se le realizó una biopsia endometrial. El resultado de la biopsia indicó cáncer endometrial, específicamente adenocarcinoma endometrial con histología endometroide. Raquel fue derivada a un ginecólogo oncólogo y se le realizó una histerectomía total y una salpingo ooforectomía bilateral. Luego del procedimiento, la histopatología confirmó que la enfermedad se encontraba en estadio I. No requirió terapia adyuvante ni radioterapia.

En la historia familiar de Raquel se encontraron varios casos de cáncer de colon. Su madre fue diagnosticada con cáncer de colon a la edad de 66 años. Su tía paterna fue diagnosticada con cáncer endometrial a la edad de 67 años. Raquel se pregunta si su cáncer endometrial posee un componente familiar.

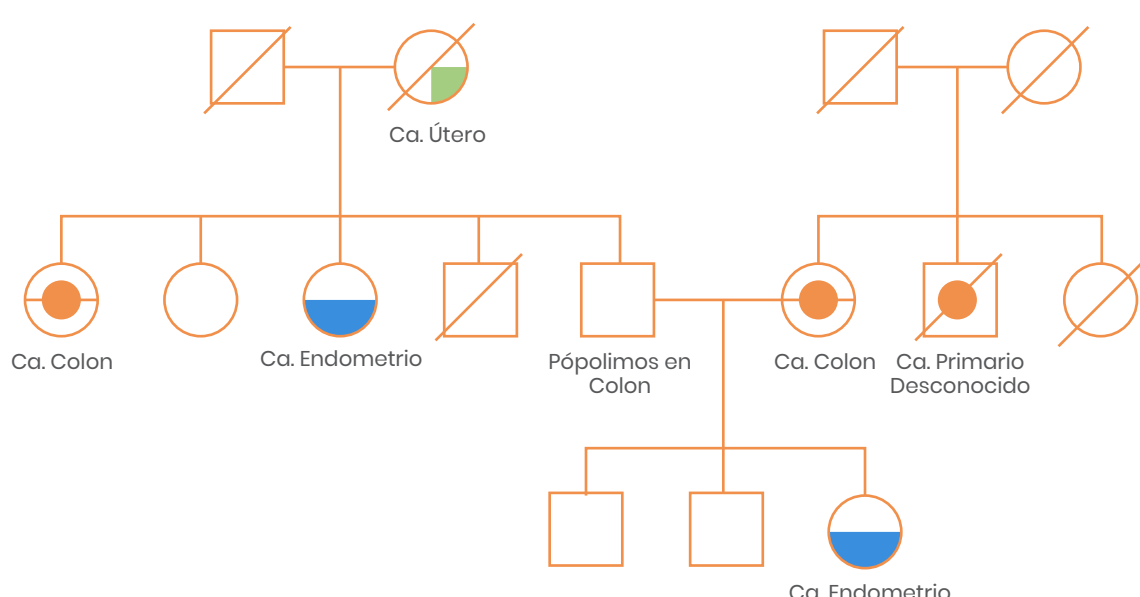


Figura 1. Pedigree familiar con Síndrome de Lynch, el cual los miembros presentan cáncer de colon y endometrial.

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE LYNCH?

El Síndrome de Lynch es la forma más común de una predisposición genética al cáncer de colon y endometrial y tiene un tipo de herencia autosómica dominante. El Síndrome de Lynch también está asociado con un aumento en el riesgo de padecer otros tipos de cáncer a lo largo de la vida, como estómago, ovarios y uretral/renal, entre otros. El riesgo aumentado para estos tipos de tumor se debe a una mutación hereditaria, la cual impide la reparación de los errores de copia en el ADN (mismatch repair genes). De acuerdo a las guías de la NCCN (v2.2015) para Síndrome de Lynch, la vigilancia para el cáncer de colon debería comenzar a los 20-25 años de edad y debe repetirse cada 1-2 años, dependiendo de los hallazgos en la colonoscopia previa. La poliposis colónica asociada al Síndrome de Lynch puede progresar a maligna en un periodo de 1-2 años, en cambio para una poliposis esporádica el tiempo promedio de progresión es de 10 años.

Las chances de desarrollar cáncer y las edades a las cuales podría ocurrir pueden variar, dependiendo de qué gen se encuentre afectado. Las chances de desarrollo de cáncer son más altas si la mutación se encuentra en los genes MLH1 y/o MSH2, comparado con portadores de mutaciones en MSH6 y/o PMS2.

Un cáncer ginecológico puede ser la primera presentación en una mujer con Síndrome de Lynch. Sin embargo, existe un riesgo para otros tumores, incluyendo un 40-80% de riesgo de padecer cáncer de colon a lo largo de la vida. El ginecólogo oncólogo es el profesional que puede reconocer esta asociación e iniciar un programa de vigilancia para prevenir un segundo tumor y más casos en la familia.

¿QUIÉN DEBE ESTUDIARSE PARA SÍNDROME DE LYNCH?

Tradicionalmente, el estudio para Síndrome de Lynch se recomendaba si se cumplían ciertas normas estrictas para la historia familiar y personal de cáncer colorectal y los asociados a Lynch (guías Bethesda o Amsterdam). Sin embargo, esas guías podían hacer que se pierdan muchos casos de Lynch en familias portadoras. Aproximadamente el 3-5% de los tumores colorectales están asociados a Síndrome de Lynch, con lo cual las guías de la NCCN ahora recomiendan realizar el testeo a todos los pacientes con cáncer colorectal. Muchos especialistas también comenzaron a recomendar el testeo para pacientes con cáncer endometrial, ya que la casuística es similar.

¿CÓMO SE REALIZA EL TESTEO PARA SÍNDROME DE LYNCH?

Las pacientes que presenten historia familiar o personal sugestiva de Síndrome de Lynch, pueden ser referidas directamente a consultoría genética. Sin embargo, las mujeres diagnosticadas con tumores relacionados a Lynch como el endometrial, colorrectal o de ovario, muchas veces son identificadas directamente a partir del estudio del tumor. El tumor puede estudiarse con el método de inmunohistoquímica (IHC) para ver la presencia o ausencia de proteínas reparadoras del ADN, incluyendo MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Cuando la expresión de alguna de estas proteínas se encuentra ausente, la sospecha para Síndrome de Lynch aumenta. También se evalúa la inestabilidad de microsatélites (MSI), considerada como prueba Gold Standard, la que puede resultar en alta o baja. El 90% de los tumores relacionados a Lynch tiene ausencia de alguna proteína reparadora y un MSI alto.

Cuando los testeos tumorales son anormales, la paciente debe ser referida a consejo genético y es recomendable estudiar la línea germinal para confirmar la presencia del Síndrome de Lynch.

Los genes en general están incluidos en paneles multigenéticos para cáncer hereditario.

En el caso de Raquel, quien ya cumple los criterios de Amsterdam para el Síndrome de Lynch, tanto en historia personal como familiar, puede recurrir directamente al consejo genético, sin necesidad de testear el tumor.

¿QUÉ SEGUIMIENTO DEBE REALIZARSE A UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE LYNCH?

ACOG, NCCN y SGO tienen las siguientes recomendaciones:

- Colonoscopia cada 1-2 años, comenzando a los 20-25 años, o de 2-5 años antes del diagnóstico más temprano de cáncer en la familia; el que sea primero.
- Llevar un calendario menstrual y reportar cualquier sangrado anormal.
- Biopsia endometrial cada 1-2 años, comenzando a los 30-35 años
- Histerectomía con salpingo ooforectomía bilateral a mediados de los 40 años.