

FOLLETO « Vivir con un Síndrome HNPCC »

modificado por los miembros del Consejo Científico

revisión por el Doctor Sylviane Olshwang julio 2009

Las figuras : aparato digestivo y urogenital han sido modificadas sobre el folleto : blanco y negro, diseños simplificados

Introducción

Los cánceres de colon y recto son la segunda causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. En Francia, cerca de 36.000 nuevos casos son diagnosticados cada año, de los cuales 40 % conducirán a un deceso. **El riesgo de padecer cancer colorectal es comparable entre el hombre y la mujer** y, a la edad de 70 años cerca de 1 persona sobre 25 estará enferma. El pronóstico es mejor y las posibilidades de cura son mayores cuando el diagnóstico es efectuado en un estadio precoz.

En una pequeña proporción de casos, el cáncer colorectal puede ser debido a la existencia de una predisposición genética familiar : **el síndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer)**, para los cánceres colorectales hereditarios sin poliposis o también llamado **síndrome de Lynch**, el cual constituye cerca del 2 % de los cánceres colorectales. La existencia de un síndrome HNPCC es evocado cuando **varios miembros de una familia son afectados por un cáncer colorectal y/o cuando el diagnóstico es efectuado a una edad inhabitualmente joven**. En estas familias, es igualmente observada **una frecuencia de cáncer del endometrio** (cuerpo del útero) más elevada que en la población general. Las investigaciones genéticas efectuadas en las familias afectadas han permitido el descubrimiento de **varios genes**, cuyas mutaciones son responsables del síndrome HNPCC.

La persona portadora de una mutación **en uno de estos genes** tiene un riesgo mas elevado de desarrollar un cancer colorectal, y del endometrio en el caso de las mujeres, incluso de otros órganos, que una persona que no tiene esta mutación.

Los objetivos de este folleto son presentar las diferentes situaciones en las cuales el riesgo de desarrollar un cáncer de colon, de recto o del endometrio están aumentadas, tanto como la manera en que este riesgo puede ser transmitido dentro de una familia. Las ventajas y los inconvenientes de un test genético de predisposición y las modalidades de seguimiento de los individuos portadores de un síndrome HNPCC serán igualmente abordadas.

El colon o intestino grueso

El colon es la parte del tubo digestivo que sigue al intestino delgado, continúa por el recto y luego por el ano. Tiene la forma de un signo de interrogación. Su función principal es la de reabsorber el agua presente en los residuos de la digestión, es decir, luego del pasaje de los alimentos a través del intestino delgado. El colon y el recto no están implicados ni en la digestión propiamente dicha ni en la absorción de los alimentos la cual tuvo lugar en el intestino delgado.

El cancer colorectal

El cáncer se define como la proliferación no controlada de células anormales. Puede desarrollarse en cualquier lugar del cuerpo. La probabilidad que una persona desarrolle un cáncer se llama « riesgo ». Ese riesgo varía de una persona a otra, y ciertas personas tienen un riesgo más importante de desarrollar un cáncer que otras. Un elemento que aumenta el riesgo es llamado « factor de riesgo ». Cuanto mayor sea el número de factores de riesgo, mayor será la probabilidad de desarrollar un cáncer. Citemos para el cáncer colorectal :

- el riesgo aumenta con la edad.

La mayoría de los cánceres colorectales aparecen, tanto en el hombre como en la mujer, a partir de los 55 años, mientras que en un contexto de predisposición hereditaria, el diagnóstico es efectuado 10 o 15 años más temprano.

- el riesgo aumenta con ciertos estilos de vida.

La mayoría de los cánceres resultan del efecto conjugado de factores genéticos y ambientales , tales como los alimentos ; el riesgo de cáncer colorectal parece en particular, estar moderadamente aumentado por el aporte de grasas de origen animal excesivamente cocidas y/o una alimentación pobre en frutas y legumbres. La falta de ejercicio físico y el tabaco constituyen otros factores ambientales asociados a un aumento moderado de riesgo de cáncer colorectal.

- una persona que presenta un tumor benigno de colon llamado polipo adenomatoso, o adenoma, tiene un riesgo más elevado de desarrollar un cáncer colorectal.

- una persona que posee un miembro de la familia afectado por un cáncer colorectal tiene un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer colorectal.

El síndrome HNPCC o cancer colorectal hereditario sin poliposis

En ciertas personas enfermas de un cáncer colorectal, el factor de riesgo principal es la presencia de una **mutación**, es decir una variación anormal en la composición habitual de un gen que altera su funcionamiento.

Entre los genes asociados al síndrome HNPCC, **las mutaciones afectan esencialmente dos de entre ellos, los cuales son llamados MSH2 y MLH1**. Estos genes participan en una misma función en las células, la de asegurar la integridad de su patrimonio genético durante su duplicación. La pérdida de esta función provoca una característica de las células cancerosas llamada MSI (por MicroSatellite Inestability) o RER (Replication). Esta pérdida de función es la causa de cerca del 70% de casos de síndrome HNPCC. Es posible que varios otros genes aún desconocidos estén asociados al síndrome HNPCC en ausencia de la característica MSI. En cerca del 30% de las familias, ninguna mutación genética conocida es encontrada.

El riesgo de que el cáncer en una familia sea debido a uno u otro de los genes actualmente conocidos es importante si al menos dos de las situaciones siguientes son observadas :

- el cáncer colorectal está presente en varias generaciones de una familia

- uno de los cánceres es diagnosticado antes de los 50 años

- miembros de la familia que hayan tenido varios cánceres , en diferentes lugares del colon o en otros órganos, como por ejemplo, el endometrio.

El riesgo de desarrollar otros cánceres (ovario, estómago, vías urinarias, vías biliares e intestino delgado) parece más elevado en las familias que padecen el síndrome HNPCC que en la población general, pero este pequeño aumento de riesgo no justifica exámenes diagnósticos sistemáticos.

Genes y cromosomas

Los genes brindan la información en forma codificada. Juegan un rol en el desarrollo, crecimiento y control del organismo. Los genes son portados por estructuras llamadas cromosomas. Sobre cada cromosoma, existen millares de genes. Los genes corresponden a segmentos de ADN (ácido desoxiribonucleico) que contienen informaciones específicas. Los segmentos de ADN yuxtapuestos y enroscados forman el cromosoma. Nuestro patrimonio genético está compuesto por 23 pares de cromosomas. Por cada par, uno de los cromosomas proviene de la madre y el otro del padre. La célula germinal (óvulo o espermatozoide) contiene solamente un cromosoma de cada par, es decir en total 23 cromosomas. En el momento de la fecundación, los 23 cromosomas del espermatozoide van a unirse a los 23 cromosomas del óvulo para formar 23 pares de cromosomas. **A partir de esta etapa, todas las células del organismo contienen 23 pares de cromosomas, hasta el nacimiento, y luego durante toda la vida.** De la misma manera que los cromosomas, los genes se presentan por pares. Cada gen de un par puede contener información ligeramente diferente. La mayoría de las veces estas diferencias en los genes no tiene ninguna consecuencia aparente, y son entonces llamados *polimorfismos*. A veces una variación sobre uno de los dos genes del par tendrá una consecuencia predominante como, por ejemplo, la información que controla el color de los ojos.

Esquemáticamente, una persona que posee dos genes que codifiquen para tener ojos azules, tendrá ojos azules, en tanto que una persona que posea un gen codificando ojos azules y el otro gen codificando ojos marrones tendrá ojos marrones. En este ejemplo, el gen que codifica para los ojos azules es llamado recesivo, mientras que el gen que codifica para los ojos marrones es llamado dominante. Finalmente, puede ocurrir que estas variaciones en el código genético provoquen una enfermedad; en este caso se trata de *mutaciones*.

El síndrome HNPCC es la consecuencia de una mutación sobre un solo ejemplar de los dos genes de un mismo par. Esta mutación es entonces llamada *dominante*. Una persona portadora de un síndrome HNPCC ha heredado un gen portador de una mutación a partir de uno de sus padres. La probabilidad de que una persona portadora de un síndrome HNPCC transmita el gen mutado a su descendencia es del 50% en cada nacimiento, independiente del sexo. Ocasionalmente, un hijo se asemeja más a uno de los dos padres de tal manera que parece haber recibido más genes de ese padre que del otro. Sin embargo, **el hijo ha recibido exactamente el mismo número de genes de cada progenitor.** En el síndrome HNPCC, no es porque un hijo se asemeje más a la rama familiar portadora de la predisposición, que tendrá más riesgo de ser el mismo portador del gen del síndrome HNPCC. **Los genes asociados al síndrome HNPCC no están relacionados con la apariencia física de la persona.** En el esquema, el gen portador de una mutación asociada al síndrome HNPCC está representado por D, mientras que el gen normal está representado por d. En el ejemplo, es la madre quien es portadora del síndrome HNPCC ; ella tiene entonces el gen D y el gen d, mientras que el padre tiene los dos genes d. A cada hijo, el padre transmitirá uno de sus genes d y la madre tendrá **un riesgo idéntico del 50%**, de transmitir el gen D asociado al síndrome HNPCC o el gen d, **ya sea su hijo de sexo masculino o femenino.** Este riesgo del 50% es idéntico para cada hijo e, incluso si dos hijos nacen portadores del gen D, el tercer hijo tendrá siempre un riesgo del 50% de ser portador del gen D.

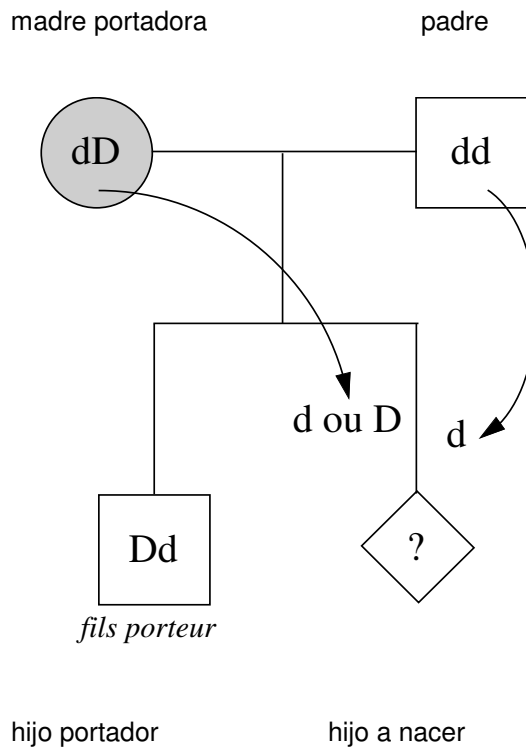


Figura : Transmisión del síndrome HNPCC

El análisis genético

Ahora que los genes asociados al síndrome HNPCC son en su mayoría identificados, es posible saber si una persona porta una mutación sobre uno de ellos. El análisis de los genes es realizado a partir del ADN extraído habitualmente de los glóbulos blancos de la sangre.

Este análisis es propuesto a los integrantes de familias en las cuales existe un síndrome HNPCC, ya sea porque una mutación ha sido ya identificada en una persona de la familia afectada, o porque la historia familiar de cánceres es muy evocadora de un síndrome HNPCC. Este análisis dará una información sobre el riesgo de cáncer en relación únicamente con el síndrome HNPCC.

La primera etapa de un análisis genético es la de encontrar la mutación en la persona enferma de un cáncer colorrectal o del endometrio. Nuestros conocimientos actuales y la sensibilidad de las técnicas de análisis nos permiten identificar una mutación en un 70% de los casos.

Cuando una mutación asociada al síndrome HNPCC ha sido identificada en una familia, se le propone efectuar el análisis a las personas en riesgo que componen esta familia para saber si han heredado la mutación familiar. Hablamos de « *test presintomáticos* » o « *test predictivo* ». Si la mutación está presente en un hombre, el riesgo espontáneo (es decir en ausencia de controles adaptados) de desarrollar un cáncer colorrectal antes de la edad de 70 años es del 70 al 80%.

Si la mutación está presente en una mujer, esta tiene un riesgo espontáneo del 30 al 40% de desarrollar un cáncer colorrectal, y del 30 al 40% de desarrollar un cáncer del endometrio antes de la edad de 70 años. Estas personas tienen igualmente un riesgo de desarrollar otros tipos de cánceres en relación con el síndrome

HNPCC, pero con una frecuencia muy inferior. **Es esencial saber que no porque portamos una mutación asociada al síndrome HNPCC que desarrollaremos con certeza un cáncer en el transcurso de nuestra vida.**

Una persona que no ha heredado la mutación familiar no puede transmitirla a sus hijos. Esta persona sin mutación tiene un riesgo de desarrollar un cáncer colorectal o del endometrio idéntico al de la población general.

Ventajas e inconvenientes del análisis genético

La principal ventaja es un mejor conocimiento del riesgo de cáncer, no solamente para la persona beneficiada por el análisis genético, sino igualmente para su descendencia. Más aún, las recomendaciones de depistaje del cáncer pueden ser adaptados al resultado del análisis genético, puesto que solo las personas portadoras de la mutación familiar tendrán un riesgo aumentado. Finalmente, ciertas personas consideran que su calidad de vida será mejor si conocen su status genético en lugar de vivir en la incertidumbre.

En algunas personas, sin embargo, el resultado del análisis genético puede generar un sentimiento de desigualdad frente a los otros miembros de la familia. El conocimiento de un test positivo puede generar ansiedad o depresión. A veces un análisis genético puede modificar las relaciones en el interior de una familia y revelar tensiones. Puede igualmente generar una cierta inseguridad frente a una situación profesional inestable. En todos los casos, es posible instaurar una ayuda psicológica en todo momento de la « consulta genética » : antes de la realización de un test, durante la espera del resultado del análisis o después de haber sido informado del resultado.

Los pacientes podrían creer que un test genético podría tener consecuencias sobre los seguros de vida, ya sea por un aumento de la cotización o por disminución de la cobertura. Sin embargo, en Francia la ley n° 2002-303 del 4 de marzo 2002 (modificación del artículo 16-13 del código civil) protege de la discriminación sobre la base de las características genéticas.

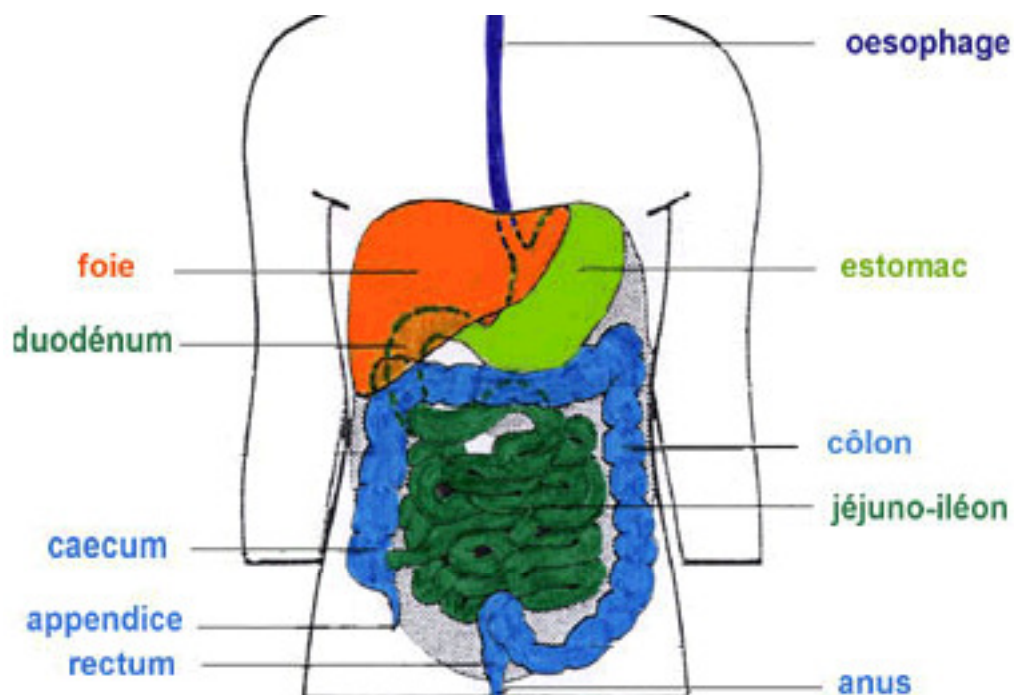
Modalidades del despistaje

En los pacientes con riesgo aumentado de cáncer de colon, de recto y del endometrio, sobre la base de una historia familiar o de la existencia de una mutación asociada al síndrome HNPCC.

Vigilancia del colon y recto por colonoscopia completa

La colonoscopia es un examen realizado frecuentemente bajo anestesia general, por un médico especialista de la exploración digestiva endoscópica (gastroenterólogo), que consiste en verificar el estado de la mucosa de la totalidad del colon y del recto gracias a un dispositivo luminoso localizado en el interior de un tubo o colonoscopio. Este examen permite detectar las irregularidades de la superficie del colon y del recto, que podrían corresponder al desarrollo de un tumor benigno o maligno. Es entonces posible, con la ayuda de pinzas, efectuar tomas o biopsias de la mucosa irregular y de analizar de manera precisa su carácter normal o no.

La realización de una **coloscopia completa es indispensable** y no debe ser reemplazada por una sigmoidoscopia larga, que no permite ver la parte derecha del colon, o el colon ascendente, mientras que en el síndrome HNPCC los 2/3 de los cánceres cólicos se desarrollan en esta parte del colon. **La coloscopia es un método fiable a condición de que el colon haya sido adecuadamente preparado por medio de un enema.** La coloscopia es un examen eficaz, que luego de haber identificado las eventuales anomalías de la mucosa (en particular los pólipos), permite retirarlos antes que se transformen en cancerosos. No se trata solamente de un examen diagnóstico sino igualmente terapéutico lo que explica que ninguna otra técnica pueda reemplazarla. Esta práctica ha sido evaluada en las personas portadoras de un síndrome HNPCC y ha sido demostrado que **disminuye fuertemente el riesgo de muerte por cancer colorectal.** A las personas portadoras de la mutación se les propone **una coloscopia cada dos años, a más tardar a partir de los 25 años, y mejor aun desde los 20 años.** Si un pólipo se desarrolla, es preferible efectuar la próxima coloscopia un año después. **En el transcurso de una coloscopia, se recomienda completar el examen utilizando un colorante de tipo *índigo carmín*, lo que no representa ningún riesgo adicional : hablamos de una *cromoendoscopia*.**



hígado
 duodeno
 ciego
 apéndice
 recto

esófago
 estómago
 colon
 yeyuno ileon
 ano

Figura : el aparato digestivo

Exámenes de detección de un estado pre canceroso y del cancer del endometrio

A las mujeres portadoras de una mutación se les propone un examen de detección a partir de los 30 años. El objetivo es detectar los estados precancerosos del endometrio (en negro y gris sobre el esquema) o cánceres precoces, es decir, antes que estos se manifiesten clínicamente. Las recomendaciones internacionales proponen un examen clínico anual, completado por una ecografía pelviana y una biopsia del endometrio. El **examen clínico** permite detectar síntomas anormales, informar y proponer métodos anticonceptivos, proponer un tratamiento de la menopausia, etc.

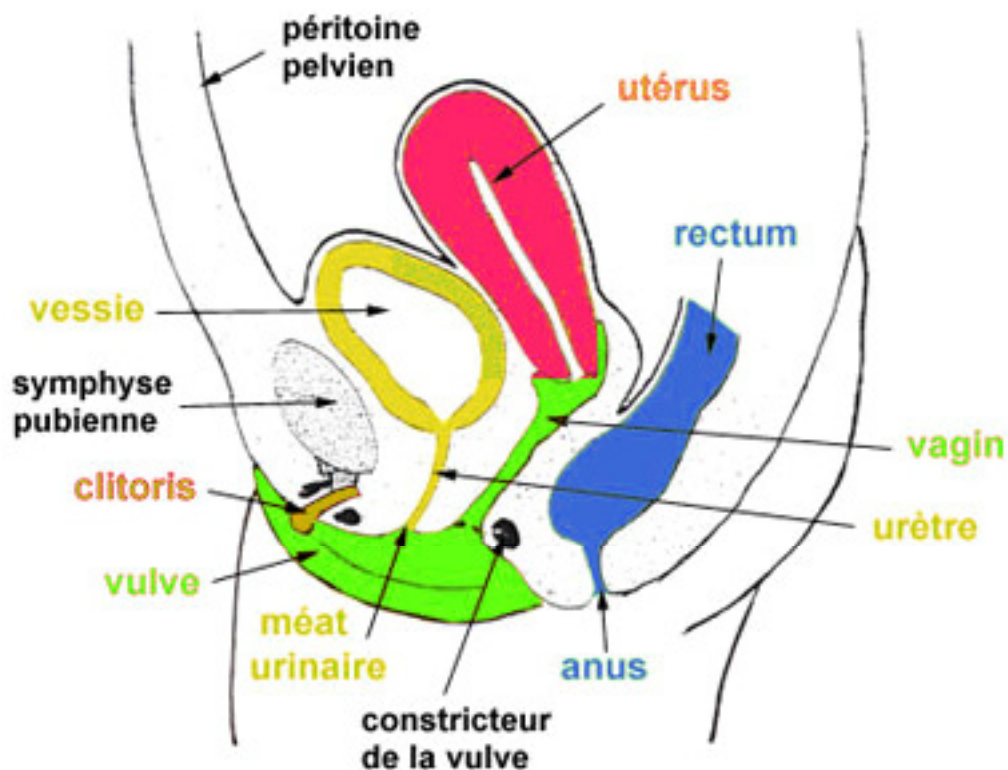
La **ecografía** permite estudiar el espesor del endometrio. Un engrosamiento anormal del endometrio impone la realización de exámenes complementarios con el fin de caracterizar la causa (pólipo, fibroma, hiperplasia, cáncer, etc). Su facilidad de realización, su buena tolerancia y su inocuidad justifican su proposición como método de detección.

La **biopsia** del endometrio es efectuada durante la consulta. Ella permite distinguir entre un endometrio normal y uno patológico, estos últimos serán susceptibles de una exploración más profunda o aun de un tratamiento.

La asociación de estos tres exámenes aumenta la posibilidad de efectuar un diagnóstico.

Tanto la **histeroscopia**, que permite ver directamente el endometrio, o la **histerosonografía**, que permite observarlo durante el transcurso de una ecografía son exámenes en curso de evaluación. Nos parece necesario recordar que el beneficio de este examen de detección no está actualmente científicamente demostrado.

La recomendación indiscutida es de consultar, **sin demora, ante todo sangrado anormal o prolongado.**



peritoneo pelviano

útero

recto

vejiga

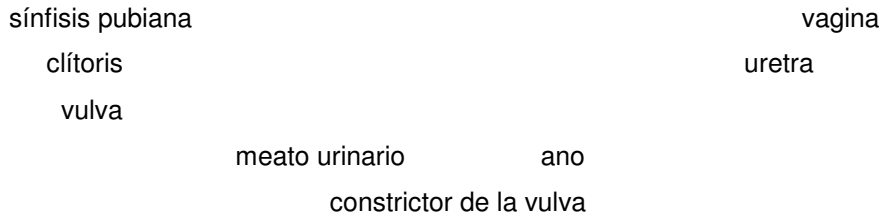


Figura : el aparato urogenital (región pelviana)

Tratamientos recomendados

en las personas portadoras de una mutación asociada al síndrome HNPCC

En el caso de un cáncer de colon o del recto, una intervención quirúrgica permite retirar la parte enferma con las mismas técnicas que aquellas aplicadas en ausencia del síndrome HNPCC, que toma en consideración el tamaño y la localización del cáncer. Se trata de una **colectomía segmentaria**, la cual respeta, la mayoría de las veces, la continuidad del tubo digestivo hasta el ano (salvo si el cáncer está localizado muy cercano al ano). La intervención quirúrgica puede a veces tener consecuencias funcionales pero la mayor parte del tiempo, no será necesario modificar las conductas alimentarias para conservar un tránsito intestinal normal. Un tratamiento complementario puede estar indicado.

A veces, en el síndrome HNPCC, una **colectomía total**, que retira no solamente la parte enferma, sino igualmente el resto del colon, puede ser propuesta. Esta elección debe ser « **clarificada** », es decir que el paciente toma esta decisión luego de un intercambio de información con el equipo tratante.

En ausencia de cáncer, no es recomendado de retirar preventivamente el colon.

En el caso del cáncer del endometrio, el tratamiento es idéntico al propuesto en ausencia del síndrome HNPCC. La ablación preventiva del útero y de los ovarios suprime todo riesgo de cáncer ginecológico. Ella puede ser estudiada a partir de la edad de 45 años, en aquellas mujeres sin más deseos de embarazo.

Riesgo, despistaje y tratamiento de otros cánceres

Las otras localizaciones cancerosas, en las cuales el riesgo está aumentado en caso de mutación, son el intestino delgado, los ovarios, el estómago y las vías biliares. El riesgo de estos cánceres es inferior a 10% a los 70 años. Ninguna recomendación de despistaje parece ser necesaria actualmente. Una vigilancia estricta de la aparición de síntomas es recomendada y el tratamiento será el mismo que en ausencia del síndrome HNPCC.

Conclusión

Esperamos que este folleto de información pueda serle útil tanto a usted como al resto de su familia. Tiene por objetivo aportarle la información exacta y apropiada a fin de que usted pueda tomar una decisión clara en cuanto a la realización de un test genético. Los avances en materia de investigación son cotidianos, y este folleto está destinado a ser revisado regularmente con el objetivo de dar una información actualizada. Esta información permitirá a las personas que tengan un riesgo elevado de desarrollar un cáncer colorectal comprender mejor las consecuencias, ya sea para su generación o las de sus hijos.

Hemos tratado aquí un gran número de aspectos del síndrome HNPCC. Si usted o uno de los integrantes de su familia tienen interrogantes o desean profundizar sobre puntos particulares brevemente presentados en

este folleto realizado por el Consejo Científico y editado por la Asociación HNPCC Francia, **puede consultar una versión más detallada y artículos temáticos en el sitio internet de la asociación** http://hnpcc.france@free.fr, o contactarnos y los pondremos en contacto con los especialistas.

* existe igualmente en el sitio web una versión en Inglés y Francés.

Fecha de actualización : Julio 2009