

CANCER COLORRECTAL Y MUTACIONES GENÉTICAS

Valle Rodríguez Morón, José Enrique Lorenzo Barreto, Sergio Pérez Fernández, Sara Coca
Membribes, Raquel Hernández San Gil

INTRODUCCIÓN

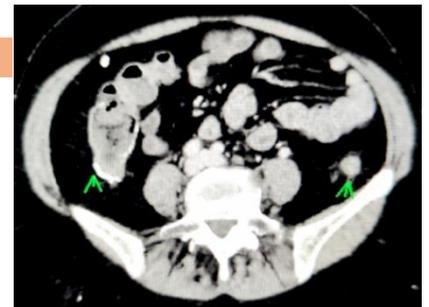
- El cáncer colorrectal (CCR) es el **tercer cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres**, generando tasas de mortalidad elevadas globalmente.¹ Se predice un incremento de su incidencia en años venideros.
- Se sabe que la genética, el estilo de vida, la obesidad y los factores ambientales pueden tener alguna participación; no obstante, las razones exactas para este incremento no se comprenden aun del todo.²

CASO CLÍNICO

Mujer de 64 años, fumadora (IPA 40), con antecedente familiar de hermano con cáncer gástrico fallecido a los 52 años y padre de 70 años con cáncer esofágico. Tras realización de test de sangre oculta en heces positivo, es remitida a Digestivo.

En colonoscopia de marzo de 2019 se objetiva adenocarcinoma en ángulo hepático estenosante. En TC **no se observa afectación metastásica**. Diagnóstico: **adenocarcinoma pobremente diferenciado de colon ascendente**.

- Hemicolecotomía derecha el 4 de julio de 2019, con estadio final pT3 pN0 (Estadio IIA).
- IHQ: ausencia de expresión de MLH1 y PMS2, con determinación de B-RAF normal, por lo que se remite a Consejo Genético.
- Se descartan variantes patogénicas de genes de proteínas reparadoras, aunque como hallazgo casual se observa **variante patogénica de BRCA2 (c.6024dupG) en heterocigosis**. En el momento actual, pendiente de cirugía de disminución de riesgo.



DISCUSIÓN

En cáncer colorrectal se han descrito varias alteraciones genéticas en línea germinal que aumentan la susceptibilidad a padecerlo (entre las que destacan variantes patogénicas de APC y MUTYH y genes de reparación del ADN, entre otras).

- Con respecto a los genes de reparación, el fallo en el mecanismo de **mismatch repair** da lugar al síndrome de Lynch, que supone un riesgo de hasta un 80% de posibilidades de sufrir cáncer de colon a edad temprana, además de otros tumores. Mutaciones supresoras de estos genes conllevan una menor capacidad celular de reconocimiento de estos errores, lo que terminaría en una carga mutacional incrementada⁴ en regiones microsatélite del DNA, generando el fenotipo **inestabilidad de microsatélites**. Estas mutaciones **no están implicadas directamente en la carcinogénesis**, pero su presencia favorece una **mayor susceptibilidad** al generar inestabilidad genómica.⁵
- Respecto a las mutaciones de BRCA y cáncer colorrectal, existen datos que parecen asociar un **mayor riesgo de CCR a pacientes con variantes patogénicas de BRCA1**, si bien no parece estar tan claro en BRCA2.⁶ El mismo mecanismo patogénico ha sido descrito en otras células que no exhibían mutaciones en los genes BRCA, por ello **no se han obtenido resultados definitivos en estudios sobre el riesgo de CCR en portadores de mutaciones de genes BRCA1/2**.⁷

CONCLUSIÓN

- Se destaca de necesidad de la valoración en la unidad de **Consejo Genético** en aquellos pacientes en los que se sospeche la existencia de alteraciones genéticas.
- Asimismo, se subraya el riesgo de **encontrar otras mutaciones** que podrían no estar relacionadas con el proceso tumoral tras realizar paneles genéticos, y las implicaciones que estos hallazgos tendrían para el paciente en la esfera tanto ética como asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finlay A Macrae M. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. UptoDate. 2018.
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. The Lancet [Internet]. 2019;394(10207):1467–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
3. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de La Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. International Journal of Cancer. 1999;81(2):214–8.
4. Reilly NM, Novara L, di Nicolantonio F, Bardelli A. Exploiting DNA repair defects in colorectal cancer. Molecular Oncology. 2019;13(4):681–700.
5. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2044–58.
6. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, et al. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from a follow-up study. British Journal of Cancer. 2014;110(2):530–4. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.741>
7. Cullinane CM, Creavin B, O'Connell EP, Kelly L, O'Sullivan MJ, Corrigan MA, et al. Risk of colorectal cancer associated with BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. British Journal of Surgery. 2020;107(8):951–9.