

# CÁNCER DE COLON CON MUTACIÓN GERMINAL CHEK2

Rocío Plaza<sup>1,2,3</sup>, M<sup>a</sup> Rocío De Haro<sup>1,2,3</sup>, M<sup>a</sup> José Ortiz<sup>1,2,3</sup>, Raquel Serrano<sup>1,2,3</sup>, Enrique Aranda<sup>1,2,3</sup>.

1.Unidad de Gestión Clínica Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, España.

2.Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

3.Universidad de Córdoba.

## INTRODUCCIÓN

El 5-10% de los cánceres colorrectales (CCR) son hereditarios, siendo el síndrome de Lynch la entidad más frecuente<sup>1</sup>. La presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y/o falta de expresión en la inmunohistoquímica de los genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), hacen sospechar la existencia de una mutación a nivel germinal asociada a un síndrome hereditario. Sin embargo, el CCR esporádico la causa puede deberse a una metilación del promotor de MLH1 a nivel somático, que se correlaciona con el estado mutacional del tumor en BRAF<sup>2</sup>.

La incorporación de estudios de secuenciación masiva (NGS) en familias con sospecha de cáncer hereditario, nos ha llevado a encontrar mutaciones en genes de alta y moderada penetrancia que antes desconocíamos en familias con CCR<sup>3</sup>.

## CASO CLÍNICO

Varón (probando) de 72 años con HTA, DM tipo 2, dislipemia y SAOS con CPAP nocturna.

### Antecedentes Familiares:

Se presenta árbol genealógico (figura 1).

Destacar que la hija del probando fue diagnosticada de **cáncer de ovario bilateral** a los 28 años, habiéndose realizado previamente estudio germinal en BRCA 1 y 2 sin encontrarse mutaciones patológicas.

### Historia Oncológica:

Diagnosticado e intervenido en enero 2020 mediante hemicolectomía derecha de un **adenocarcinoma** moderadamente diferenciado. **Estadio IIIB** [pT3 pN2a (4/45)]. El tumor era **MSI-H** con pérdida de expresión de **MLH1** y **PMS2**, **BRAF mutado (V600E)**. Recibe tratamiento de quimioterapia adyuvante esquema XELOX.

En TAC de agosto 2020 se objetiva un pequeño **engrosamiento** en pared de **colon** descendente. Se completa estudio con colonoscopia objetivándose úlcera en ángulo esplénico con biopsia compatible con **úlcera colónica**. Comentado el caso en Comité de Tumores Digestivos, se decide **repetir colonoscopia** a los seis meses cuya biopsia definitiva fue de **adenocarcinoma**.

En agosto 2021 es **intervenido** de tumor metacrónico mediante hemicolectomía izquierda con resultado anatomopatológico de **adenocarcinoma** moderadamente diferenciado sobre adenoma tubular **estadio I** (pT1pN0/8). De nuevo el estudio molecular confirma **MSI-H** con pérdida de expresión de **MLH1** y **PMS2** y **BRAF mutado V600E**.

Con el resultado molecular de ambos tumores que orientan a **probable origen esporádico**, se deriva a consulta de **Cáncer Hereditario**.

### Exploración física:

ECOG 0. Abdomen: cicatriz de laparotomía.

### Pruebas complementarias:

Valoración en consulta de Cáncer Hereditario: se realiza **árbol genealógico** y evaluación de riesgo (figura 1).

Teniendo en cuenta la importante carga familiar, a pesar de que el estudio de **BRAF orientaba** hacia origen **esporádico**, se solicita **panel de secuenciación masiva** que incluía APC, ATM, AXIN2, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MSH2, MSH6, MLH1, NTHL1, MUTYH, PALB2, RAD51C, RAD51D, PTEN, PMS2, POLD1, POLE, SAMD4, STK11 Y TP53.

Se encuentra una **mutación** patológica en **heterocigosis** clase IV en el gen **CHEK2** (c.1427C>T) y se amplía el estudio a familiares de **primer grado** (figura 2).

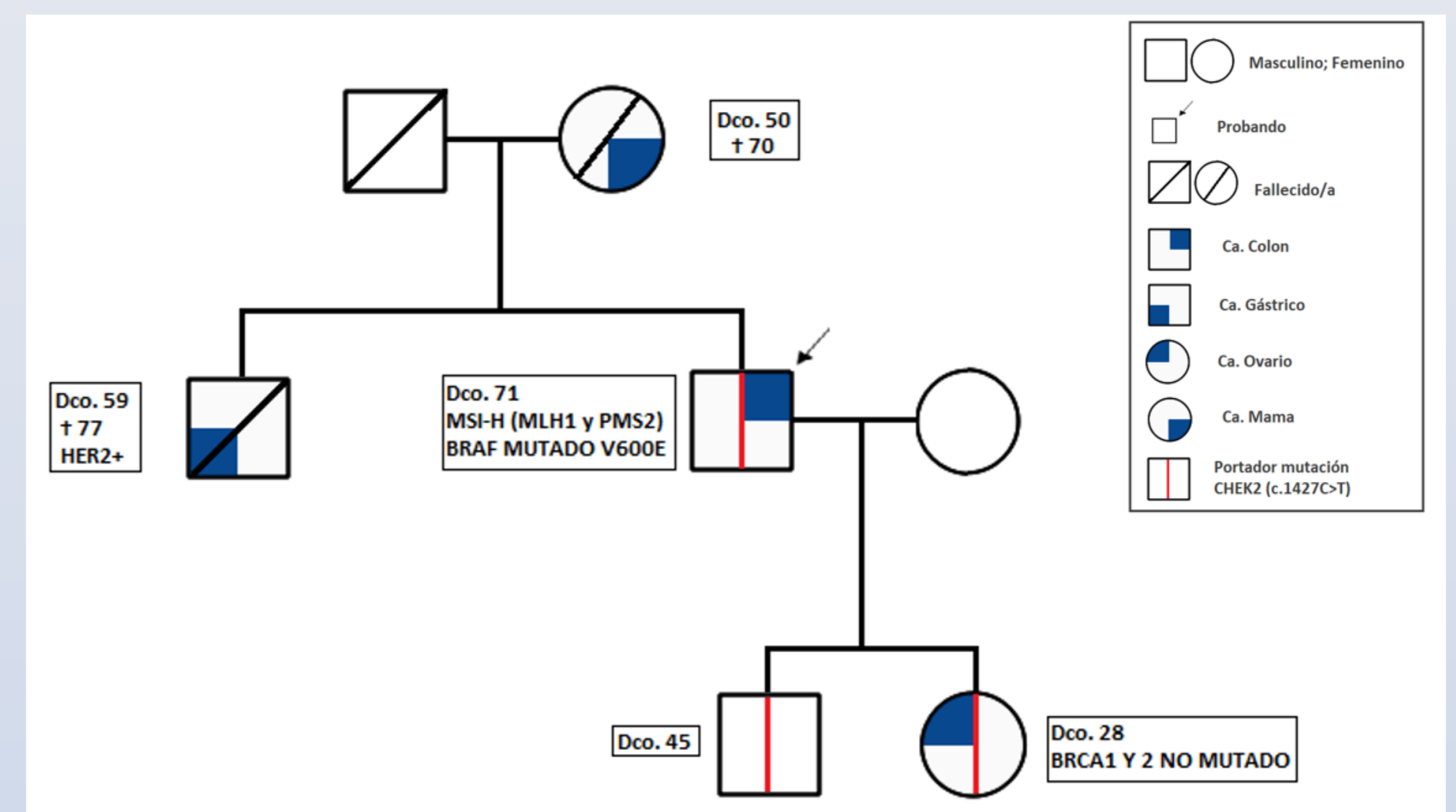


Figura 1. Árbol Genealógico.

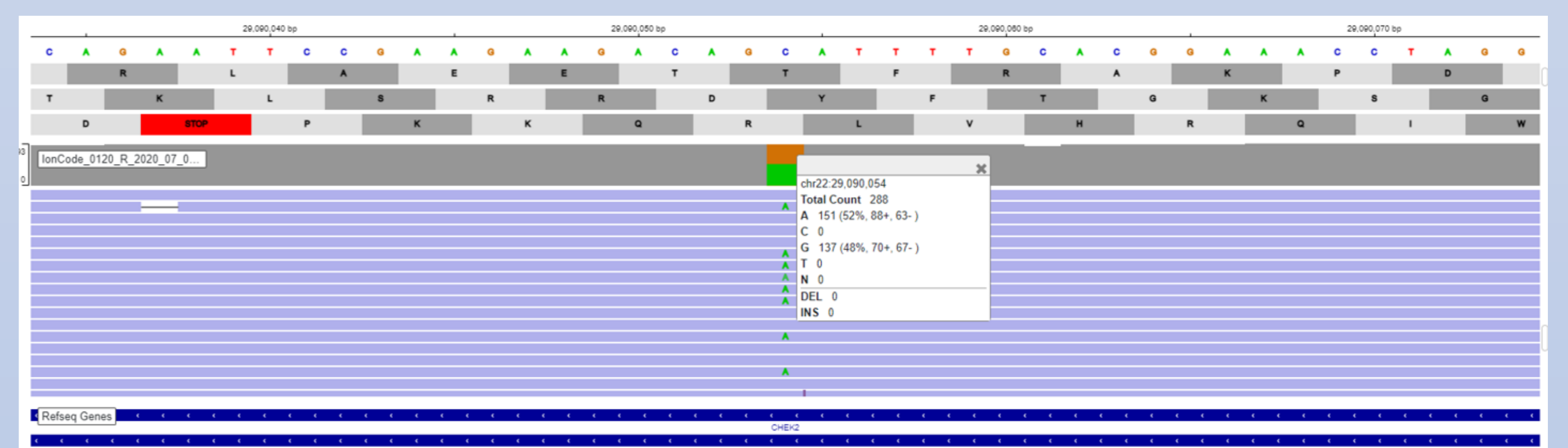


Figura 2. Estudio Genético.

## DISCUSIÓN

La introducción de la NGS ha revolucionado el diagnóstico del **cáncer hereditario** en la última década, superando el conocimiento gen a gen<sup>4,5</sup>.

**CHEK2** es un gen de moderada penetrancia localizado en el  **cromosoma 22** (22q12.1). Está asociado a un aumento de riesgo para **cáncer de mama** [RR=3 (90% CI 2,6-3,5)], **próstata**, **riñón**, **gástrico**, **sarcoma** y **CCR** [RR=1,88 (95% CI 1,29-2,73)]. No está descrito su papel en el cáncer de ovario<sup>6</sup>.

En familias con **alta sospecha** de cáncer hereditario, estaría indicado la realización de un **panel de genes** a pesar de que los datos a nivel somático no lo confirmen y para ello cabe destacar la importancia del árbol genealógico.

En nuestro caso, encontrar mutaciones patológicas en genes diferentes a los relacionados con el síndrome de Lynch, nos ha permitido **modificar las estrategias** de seguimiento, incluyendo en portadores la **realización de colonoscopia, mamografía y RNM** en mujeres y **PSA** en varones con el objetivo de **reducción de riesgo** de cáncer y **detección precoz**<sup>4,5,6</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rahman, N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 2014, 505, 302–308. [Google Scholar] [CrossRef].
2. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. Cells. diciembre de 2020;9(12):2675.
3. Shah, P.D, Nathanson, K.L. Application of Panel-Based Tests for Inherited Risk of Cancer. Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2017, 18, 201–227. [Google Scholar] [CrossRef].
4. Guillén-Ponce C, Lastra E, Lorenzo-Lorenzo I, et al. SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). ClinTransl Oncol. 1 de febrero de 2020;22(2):201-12.
5. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. J Natl Compr Canc Netw. 15 de octubre de 2021;19(10):1122-32.
6. Alonso Sánchez MA, Balmaña Gelpí J, Benavides Orgaz M. et al. Consejo Genético en Cáncer - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico>.