

Trabajo de fin de Grado:

# **FENOTIPOS MENOS COMUNES ASOCIADOS AL GEN APC**



**Universidad de Valladolid**

**Grado en Medicina**

*Curso 2017-2018*

**Tutor:** Dr. Juan José Tellería Orriols

**Autora:** Alba Hernández Prieto

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN:</b> .....	2
<b>2. INTRODUCCIÓN AL GEN APC: BREVE DESCRIPCIÓN Y FUNCIÓN.</b> .....	2
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS:</b> .....	3
<b>4. RESULTADOS:</b> .....	3
4.1. REVISIÓN GENÉTICA. FENOTIPOS ASOCIADOS A APC. ....	3
<i>Poliposis Adenomatosa Familiar o FAP clásica:</i> .....	3
<i>FAP atenuada o AFAP:</i> .....	7
<i>Poliposis proximal de estómago y Adenocarcinoma Gástrico o GAPPS:</i> .....	7
4.1. CORRELACIÓN GENOTIPO/FENOTIPO:.....	8
4.2. DIAGNÓSTICO: .....	9
<i>Diagnóstico diferencial:</i> .....	11
4.3. MANEJO Y SEGUIMIENTO: .....	12
4.4. TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN: .....	15
<b>5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:</b> .....	16
<b>6. BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	17
<b>7. ANEXOS:</b> .....	22
<b>8. PÓSTER:</b> .....	23

## 1. RESUMEN:

Las mutaciones patogénicas en el gen APC con frecuencia se han vinculado a síndromes de cáncer colorrectal hereditario, el más conocido de ellos es la Poliposis Adenomatosa Familiar o FAP. Además, existen otras disposiciones asociadas al APC mutado, destacando la reciente denominación de la entidad de GAPPS (Poliposis Proximal de Estómago y Adenocarcinoma Gástrico). La manifestación más característica de estos síndromes es la presencia de pólipos en el aparato digestivo, con riesgo de malignización. La colectomía profiláctica ha sido la alternativa terapéutica para frenar el desarrollo temprano de cáncer en estos individuos, mejorando así su pronóstico vital, pero también mermando su calidad de vida desde edades tempranas. La medicina actual persigue mejorar la calidad de vida de estos pacientes buscando tratamientos más individualizados y menos radicales que la cirugía profiláctica.

El objetivo de este estudio es recopilar, a través de una revisión narrativa, las asociaciones genotipo-fenotipo de cada una de las entidades vinculadas al gen APC hasta la fecha, hacer hincapié en la importancia de la posible afectación extracolónica para el manejo, seguimiento y detección precoz de estos síndromes, así como mostrar las posibilidades terapéuticas actuales y las terapias en estudio más prometedoras.

**Palabras clave:** APC, FAP, manifestaciones extracolónicas, correlación genotipo-fenotipo, GAPPS, colectomía profiláctica.

## 2. INTRODUCCIÓN AL GEN APC: BREVE DESCRIPCIÓN Y FUNCIÓN.

APC es un gen supresor de tumores localizado en el brazo largo del cromosoma 5, que ha sido identificado en todos los mamíferos a los que se les ha estudiado el genoma. Contiene 21 exones y codifica una proteína multidominio que participa en la degradación de la beta-catenina, un factor de transcripción regulador del ciclo celular.

La pérdida de función de APC conduce a la acumulación de residuos intracelulares de beta-catenina, y a la activación inapropiada de la vía WNT,

que contribuye a la progresión del cáncer, como en la Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP).

Aunque se ha vinculado la disfunción de este gen sobre todo con la FAP, también puede asociarse a otras condiciones, ya que APC se expresa en diversos linajes celulares, y participa en la migración celular, la adhesión, la segregación cromosómica, el ensamblaje del huso, la apoptosis y la diferenciación neuronal (1).

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS:**

Para redactar este estudio se ha realizado una búsqueda de la bibliografía disponible hasta el momento actual sobre las disposiciones asociadas al gen APC mutado, así como la consulta de los ensayos clínicos terapéuticos realizados hasta el momento, y los que están en marcha en este grupo de pacientes.

### **4. RESULTADOS:**

#### **4.1. REVISIÓN GENÉTICA. FENOTIPOS ASOCIADOS A APC.**

Hasta la fecha se han descrito 3 fenotipos distintos asociados a mutaciones germinales en el gen APC:

- La poliposis adenomatosa familiar o FAP
- FAP atenuada o AFAP
- La poliposis proximal de estómago y adenocarcinoma gástrico, o GAPPS.

Veamos cuáles son algunas de sus **manifestaciones clínicas**:

#### **Poliposis Adenomatosa Familiar o FAP clásica:**

FAP se define como un síndrome hereditario autosómico dominante caracterizado por el desarrollo de cientos a miles de pólipos colorrectales, mayormente en colon distal, con comienzo de desarrollo generalmente durante la niñez y diagnóstico en la adolescencia, y por el cual cerca del 100% de

individuos afectos acabarán desarrollando cáncer colorrectal a edades tempranas si no reciben tratamiento.

La media de edad de aparición de cáncer en no tratados está en torno a los 39 años. Un pequeño porcentaje lo desarrollarán antes de la adolescencia, o después de la sexta década de vida. Además, existen variaciones fenotípicas dentro de la misma familia, y entre distintas familias (2).

Aunque el desarrollo de cáncer colorrectal es la complicación más frecuente, FAP es un trastorno multisistémico, sin embargo la incidencia de otras características clínicas es mucho menor.

#### *Manifestaciones intestinales en tracto superior:*

Son muy frecuentes los **adenomas duodenales** (50-90% de pacientes con FAP), y particularmente característicos los de la región periampular. El riesgo de malignidad está en torno al 4-12%, siendo junto con los tumores desmoides las dos principales causas de muerte en pacientes con FAP sometidos a colectomía profiláctica (Anexo I). Existe mayor riesgo de desarrollar neoplasias en otras porciones de intestino delgado, pero son mucho menos frecuentes.

La **clasificación de Spigelman** (Anexo II) evalúa el riesgo de malignidad en cuatro estadios consecutivos según el número de adenomas, el tamaño, la arquitectura y su grado de displasia, y así establece un periodo de seguimiento apropiado para la detección prematura de lesiones malignas (3).

**Adenomas y cáncer gástrico:** Los pólipos en el fundus (FGPs) son las lesiones gástricas más comunes en los pacientes con FAP, prevalencia en torno al 12-84%. Suelen ser asintomáticos, y anteriormente se consideraban no neoplásicos, pero se han descrito bajos grados de displasia que raramente progresan a cáncer. También son frecuentes los adenomas de tipo foveolar y glandular en el cuerpo y el antro (4).

El riesgo estimado de desarrollar adenocarcinoma gástrico en pacientes con FAP es menor del 1% en la región occidental, en cambio en la región de Japón y Corea se ha descrito un riesgo significativamente mayor (5).

#### *Manifestaciones extraintestinales:*

La prevalencia de **carcinoma papilar de tiroides** está incrementada, siendo de un 3-5% en los estudios más recientes, valor en aumento con respecto a

estudios previos. La edad más frecuente de aparición es entre los 18 y 35 años. Estos tumores muestran predominancia por el sexo femenino, tanto es así que la relación mujer-hombre llega a alcanzar valores de 80:1 (6).

Predomina el patrón histológico morular-cribiforme, y es frecuente la multifocalidad, pero no se ha demostrado un comportamiento más agresivo o peor pronóstico que los tumores esporádicos.

Un estudio publicado en 2001 sugiere que la expresión fenotípica de estos tumores también estaría influenciada por la superposición de mutaciones en otros genes, cambios epigenéticos, factores medioambientales, y la propia resistencia del huésped como organismo “indivisible” completo (6,7).

Aunque existen pocos datos, se ha observado en estos pacientes un riesgo 4,5 veces mayor que en el resto de la población de desarrollar **adenocarcinoma de tipo mucinoso de páncreas**, pero el riesgo absoluto a lo largo de la vida es bajo (8).

Antiguamente, el fenotipo de pólipos colónicos y manifestaciones extraintestinales benignas y malignas (tales como osteomas, anomalías dentarias, neoformaciones cutáneas benignas, carcinoma papilar de tiroides, y tumores desmoides), se designó bajo el término “*Síndrome de Gardner*”, en honor a Eldin Gardner, que fue el primero en describir esta asociación. Hoy se sabe que estos individuos portan una variante patológica de APC, y por tanto se considera una variedad más de Poliposis Adenomatosa Familiar.

#### **Manifestaciones cutáneo-esqueléticas:**

Los **osteomas** aparecen en un 20% de los individuos con FAP, son crecimientos benignos de hueso, y pueden extirparse mediante cirugía si causan problemas estéticos. Su localización más común es el cráneo, la mandíbula, y huesos largos, y su desarrollo puede ser previo a la formación de pólipos y puede orientar a su diagnóstico.

Las **anormalidades dentarias** incluyen impactaciones, ausencia congénita de uno o más dientes, dientes supranumerarios, o quistes odontogénicos.

Las **lesiones cutáneas benignas**, tales como los quistes epidermoides, lipomas, o fibromas, pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo incluyendo la cara, y su problemática radica en su estética, no presentan potencial maligno (2).

La **hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (o CHRPE)** se considera una lesión benigna, frecuente en los pacientes con fenotipo de síndrome de Gardner. La presencia de lesiones bilaterales y con un halo despigmentado pueden servir como marcador útil para diagnosticar pacientes en riesgo (9). Aunque es muy poco frecuente, se han documentado casos de desarrollo de adenocarcinoma de bajo grado a partir de estas lesiones, por lo que se recomienda una vigilancia periódica (10).

**Tumores de tejidos blandos o tumores desmoides:** Poco frecuentes (15% de pacientes con FAP). Más de la mitad de ellos se localizan en el abdomen, y pueden involucrar la pared y el mesenterio. Son neoplasias de origen miofibroblástico localmente invasivas, y es ahí donde reside su agresividad, pues pueden causar severas complicaciones como obstrucción intestinal, perforación, hemorragias, o fístulas (11).

Como factores de riesgo para su aparición se incluyen: cirugía abdominal o trauma previo, mutaciones germinales en segmentos distales de APC, estrógenos (dada la observada preferencia por el sexo femenino), y una historia familiar previa, el factor de riesgo más importante de todos. A pesar de ello, su historia natural es muy variable (12).

**Tumores suprarrenales:** Se ha descrito de 2 a 4 veces más prevalencia en estos pacientes (7%-13% respecto al 4% en la población general), la mayoría incidentalomas, aunque también pueden aparecer lesiones funcionales y carcinomas (13).

#### **Sistema Nervioso Central:**

Históricamente, la asociación de pólipos colónicos y tumores en el SNC se designó bajo el término "Síndrome de Turcot", pero esta denominación ha dejado de ser utilizada como entidad clínica.

Algunas mutaciones germinales en APC y en los genes de reparación celular MMR o "Mismatch repair" (*hPSM2* y *hMLH*), provocan la asociación de tumores cerebrales y síndromes de cáncer colorrectal hereditario, siendo más característico el **meduloblastoma** en las mutaciones de APC, y el glioblastoma en el síndrome de Lynch. Por tanto, existen al menos 2 subtipos diferentes de lo que se conocía antiguamente como Síndrome de Turcot (14).

**Hepatoblastoma:** Más frecuente durante la niñez. Se estima que el riesgo absoluto en estos pacientes es menor del 2%. Aún así, los portadores de FAP deben recibir asesoramiento (2).

### FAP atenuada o AFAP:

Se caracteriza por ser un trastorno autosómico dominante como la FAP, pero con menor cantidad de pólipos en el colon con respecto a la clásica, normalmente entre 10 y 100, y con un desarrollo más tardío de éstos, y así también del cáncer colorrectal.

Suelen ser diagnosticados por encima de los 40 años, y muestran predominancia de pólipos en el colon derecho. (15,16)

La AFAP tiene una expresión variable según los modificantes genéticos y ambientales. Se les ha estimado un riesgo acumulado del 70% de desarrollar cáncer colorrectal a la edad de 80 (17).

### Poliposis proximal de estómago y Adenocarcinoma Gástrico o

#### GAPPS:

GAPPS es un síndrome de poliposis gástrica aislada, autosómico dominante, que conlleva un riesgo aumentado de desarrollar adenocarcinoma gástrico a lo largo de la vida, cuyo valor aún está por definir.

Se caracteriza por la presencia de más de 100 pólipos en el fundus gástrico, incluyendo áreas de displasia o adenocarcinoma de tipo intestinal, restringidos a la porción proximal del estómago.

Este trastorno ha sido recientemente descrito, al encontrar este fenotipo en una serie de 3 familias australianas en el año 2012, y actualmente se considera una tercera variante de FAP debido a su patogenia común. Está producido por mutaciones puntuales en el promotor alternativo 1B del gen APC. La existencia de poliposis gástrica exclusiva y no colónica, se cree debida a que el promotor 1A del gen APC está metilado (y por tanto inactivado) en el tejido gástrico. Así, APC estaría aquí regulado sólo por el promotor 1B. Las mutaciones en este promotor causarían la pérdida de expresión de APC en las células gástricas, mientras que en las células del colon el promotor 1A no estaría metilado, resultando en una expresión normal del gen (18). Aún no se conoce su penetrancia (5).

Se ha visto que fenotipos clásicos de FAP con grandes deleciones de la región promotora 1B también desarrollaron pólipos y cáncer en estómago con mayor frecuencia, mostrando la importancia de esta región en el desarrollo de neoplasias gástricas.

#### **4.1. CORRELACIÓN GENOTIPO/FENOTIPO:**

Algunos estudios sugieren que el tipo de mutación producida en el gen APC (deleciones, mosaicismos, etc.) y el lugar en el que se produzca (extremo 5' o 3', principio o final del gen, etc.) puede influir en el fenotipo de la enfermedad. Si bien existen otros estudios que no apoyan esta correlación (19). Los resultados encontrados se resumen a continuación:

- La presencia de **hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE)** se asocia a mutaciones del extremo 3' del exón 9, o deleciones completas del gen APC. Además, las mutaciones en porciones más distales del gen se relacionan con un mayor número de pólipos en el colon y una edad más temprana de comienzo de los síntomas (20).
- Los pólipos aparecen a edades más precoces con mutaciones en el codón 1309. Ésta es, además, la variante patogénica más frecuente (21).
- Un estudio de análisis molecular del gen APC a 205 familias demostró que individuos con mutaciones entre los codones 1395 y 1493 tienen con más frecuencia **osteomas, tumores desmoides sintomáticos, quistes epidermoides, cáncer periampular, y adenomas gástricos y duodenales**.
- Sólo individuos con variantes patogénicas entre los codones 457 y 1309 han desarrollado hepatoblastoma y/o tumores cerebrales (22).
- A día de hoy, no hay consenso sobre la correlación genotipo-fenotipo en los **tumores desmoides**. Un estudio del año 96 concluyó que las mutaciones en APC que truncan la proteína distalmente al dominio de unión de beta-catenina se asocian a la aparición de tumores desmoides, ausencia de CHRPE, y una expresión variable de poliposis atenuada (23). Otro estudio publicado en 2015 concluyó que estos tumores se desarrollan independientemente del lugar donde se encuentre la

mutación, aunque se ha encontrado mayor incidencia y severidad de éstos si son en el extremo 3' (24).

- Los osteomas son más frecuentes en pacientes con quistes sebáceos, siendo la odds ratio de 6,6 (25).
- El fenotipo de **FAP atenuada** está vinculado a mutaciones en regiones de splicing alternativo del exón 9, deleciones parciales o totales del gen, o mutaciones truncadas en el extremo 3' del exón 15. También se han documentado fenotipos similares con mutaciones que resulten en una actividad residual del gen, alelos con función nula, o en mosaicismos somáticos de las propias mutaciones productoras de la FAP clásica (1).

## 4.2. DIAGNÓSTICO:

El **diagnóstico clínico** depende de las características del individuo y de la propia sospecha del médico. Puede acudir con algunas de las manifestaciones descritas, o tener sólo historia familiar de cáncer. Así pues, siguiendo los criterios de la NCCN 2017 (National Comprehensive Cancer Network), se considera **diagnóstico de FAP** un individuo con una variante heterocigota germinal patogénica en APC, y una de las siguientes características:

- Al menos 100 pólipos colorrectales (individuos jóvenes o sometidos a colectomía pueden tener menos de 100), aunque no es específico.
- Múltiples (aunque menos de 100) pólipos y un familiar con FAP confirmada.

Aunque no se ha llegado a un consenso definitivo con los criterios de FAP atenuada, se considera su diagnóstico en el individuo con una variante germinal de APC patogénica y lo siguiente:

- Un familiar con FAP atenuada confirmado Y/O menos de 100 pólipos colorrectales, Ó
- Más de 100 pólipos a una edad avanzada (>40 años).

El diagnóstico de GAPPS se establece en un individuo con las siguientes características:

- Pólipos gástricos restringidos a cuerpo y fundus.
- > 100 pólipos en la porción proximal del estómago o más de 30 en un familiar de primer grado de un individuo con GAPPS.
- Existencia en algunos pólipos de regiones con displasia
- Patrón de herencia autosómico dominante.
- Sin evidencia de poliposis duodenal o colorrectal.

El **diagnóstico molecular** se utiliza para la confirmación de pacientes con hallazgos sugestivos, y para hacer el diagnóstico precoz de aquellos familiares en riesgo asintomáticos. Existen dos formas de estudio genético:

- Análisis de un solo gen: secuenciación, análisis de deleciones y duplicaciones en APC.
- Análisis con panel multigen: incluye, además de lo anterior, el estudio de otros genes de interés para el diagnóstico diferencial. Los genes que se incluyan en el panel y la sensibilidad diagnóstica dependen mucho del laboratorio, y van variando con el tiempo.

La mayoría de mutaciones que se encuentran son mutaciones puntuales, y más del 90% de estas producen proteínas truncadas (mutaciones sin sentido, deleciones o inserciones, y mutaciones de splicing) (26).

La probabilidad de detectar mutaciones es mayor en presencia de poliposis severa o historia familiar. En individuos con fenotipos atenuados, se detectan menos del 30% (27).

Alrededor de un 20-25% de individuos con FAP son mutaciones de novo, y se estima que el 20% de ellas son mosaicismos. En estos casos, la tasa de detección de variantes patogénicas en el DNA de linfocitos de sangre periférica puede ser menor, lo que explica la baja sensibilidad de las pruebas en individuos con AFAP (28).

Aproximadamente el 8-12% de individuos con mutaciones en APC tienen deleciones parciales o totales del gen. Para detectar las grandes deleciones o duplicaciones es necesario hacer un estudio integral del gen, incluyendo regiones promotoras, mediante técnicas como *MLPA*, o *QMPSF* (14,29).

En torno a un 20-30% de pacientes no se identifica ninguna mutación germinal en APC y MUTYH (ver más adelante). En estos casos el diagnóstico clínico y el seguimiento sistemático a los familiares en riesgo son fundamentales (14).

### Diagnóstico diferencial:

Existen otros desordenes genéticos que son relevantes a la hora de diagnosticar a un individuo de síndromes vinculados a APC:

- [Poliposis asociada a genes MUTYH \(MAP\)](#): Un subconjunto de pacientes que presentan formas atenuadas o atípicas de FAP albergan en realidad un trastorno recesivo causado por mutaciones en los genes MYH o MUTYH, genes de reparación del daño oxidativo al DNA.

Usando los registros de poliposis, se ha observado que de los pacientes polipósicos negativos para mutaciones germinales en APC, el 40% presentaron mutaciones bialélicas para MUTYH, la mayoría con fenotipo de AFAP (30). Esta entidad debe sospecharse en individuos con múltiples adenomas colorrectales, historia familiar de poliposis, ausencia de patrón dominante, y mutaciones germinales negativas en APC.

- [Poliposis asociada a MSH-3](#): Trastorno autosómico recesivo, causado por mutaciones en genes MSH-3 y PMS2, pertenecientes al grupo de genes de reparación “MMR”.
- [Poliposis autosómica recesiva asociada a NTLH1](#): Causada por mutaciones germinales del gen NTHL1, reparador del DNA (2,31).
- [Poliposis adenomatosa asociada a la lectura de la polimerasa \(PPAP\)](#): Recientemente descubierta (año 2013), está causado por mutaciones dominantes en los genes de las subunidades “POLE” y “POLD1” de la polimerasa (32).
- [Síndrome de Lynch \(cáncer de colon hereditario no polipósico\)](#): Uno de los síndromes hereditarios más conocidos, causado por una mutación germinal heterocigota en uno de los genes de reparación MMR (MSH-2, MLH-1, MSH-6, PMS-2) o en el gen EpCAM.

El síndrome de Lynch puede ser clínicamente difícil de distinguir de la FAP atenuada en la medida que el individuo presente pocos pólipos

colorrectales. En estos casos hay que tener en cuenta la historia familiar, el análisis histológico del tumor, y el análisis genético (33). Se ha descrito una variante poco frecuente con ambas copias MMR patológicas. Estos individuos desarrollan cáncer colorrectal antes de la segunda década de vida, y se ha visto que un tercio de éstos tienen más de 10 pólipos en el colon (34).

- Síndromes de poliposis hamartomatosa: Conjunto de síndromes raros, autosómicos dominantes, caracterizados por el desarrollo de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, y mayor riesgo de cáncer intestinal y extra-intestinal: Síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis juvenil, síndromes asociados a PTEN (PHTS), o síndrome de poliposis mixta hereditaria (HMPS) (2,35).
- Síndrome de poliposis serrada: A diferencia de la poliposis adenomatosa, aparecen múltiples pólipos serrados y/o de gran tamaño en el colon, y sus mecanismos moleculares son distintos a la FAP (36).

A día de hoy se están descubriendo mutaciones en otros genes (RPS20, FANCM, FAN1, TP53, BUB1, BUB3, LRP6, PTPN12, PIEZO1 y ZSWiM7) que podrían estar vinculadas a su vez al fenotipo polipósico (37–39).

Algunas patologías adquiridas a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son el Síndrome de Cronkhite-Canada, la hiperplasia nodular linfoide, las poliposis inflamatorias, o los tumores colorrectales esporádicos. No se ha descrito asociación entre la exposición a quimioterapia y/o radioterapia en edad infantil con el desarrollo de poliposis colorrectal, aunque parece probable (40).

### **4.3. MANEJO Y SEGUIMIENTO:**

Las siguientes recomendaciones están basadas en criterios de la ASCO 2015 (American Society of Clinical Oncology), ACG 2015 (American College of Gastroenterology), y NCCN 2017 (The National Comprehensive Cancer Network). Aún no se han establecido los criterios para el manejo de GAPPS.

#### Prevención y manifestaciones primarias en FAP y AFAP:

Se deben considerar controles periódicos desde que se conoce el diagnóstico, aunque no hayan presentado aún manifestaciones. En los casos en que no se

haya identificado la variante patogénica en la familia, deberán ser estudiados también los familiares en riesgo. Los individuos con un test negativo para la variante patológica familiar no necesitan seguimiento:

- **Colon y recto:** Sigmoidoscopia o colonoscopia cada 1 a 2 años comenzando a los 10-11 años y continuarlo de por vida en portadores de una mutación patogénica. En individuos con AFAP se comienza a los 18-20 años (41).
- **Pólipos gastroduodenales:** Se debe comenzar con endoscopias periódicas a partir del diagnóstico de pólipos en el colon o a partir de los 25-30 años de edad, lo que primero se produzca. El intervalo entre estudios lo establecerá la clasificación de Spigelman ya mencionada:

Grado de Spigelman	Puntos Totales	Seguimiento (NCCN 2017)
0	0	Endoscopia cada 4 años
I	≤4	Endoscopia cada 2-3 años
II	5-6	Endoscopia cada 1-3 años
III	7-8	Endoscopia cada 6-12 meses
IV	9-12	Evaluación quirúrgica: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucosectomía completa o duodenectomía</li> <li>• Afectación ampular: cirugía de Whipple</li> </ul>

La mayoría de los pólipos gastroduodenales no evolucionarán a cáncer, y con un seguimiento endoscópico adecuado suele ser suficiente (42). Los pacientes con FAP atenuada tendrán el mismo seguimiento.

- **Cáncer de tiroides:** Debe realizarse un examen anual junto con una ecografía de tiroides comenzando en la adolescencia tardía, aunque faltan datos de evidencia. Similar en los pacientes con AFAP (43).
- **Tumores desmoides:** Considerar la realización de una RM o TC cuando exista riesgo (historia familiar, lugar de la mutación en APC). Las opciones de manejo incluyen: cirugía (con altas tasas de recurrencia), terapia con antiestrógenos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), raloxifeno/tamoxifeno asociado a sulindac, y pifenedona aislada.

Algunos estudios han mostrado resultados favorables con imatinib-mesilato, y la quimioterapia con doxorubicina y decarbazina seguida de meloxicam para los estadios avanzados, aunque son necesarios más estudios para obtener mayor evidencia científica (44,45).

- **Hepatoblastoma:** Aunque es necesario mayor nivel de evidencia, se ha sugerido realizar un examen físico y ecográfico abdominal, junto con la medición de la alfa fetoproteína cada 3 a 6 meses durante los 5 primeros años de vida de pacientes con FAP (46).

Por último, es recomendable hacer un examen físico anual, prestando atención a la exploración neurológica, la palpación del tiroides y palpación abdominal. Actualmente no hay estrategias de prevención de la patología de yeyuno e íleon, vesícula biliar, conductos biliares, páncreas o suprarrenales.

#### Opciones de manejo de las manifestaciones colónicas:

La cirugía inmediata está indicada en caso de sospecha o confirmación de cáncer, o con la presencia de síntomas significativos. Cuando la cirugía es profiláctica se puede esperar a realizar en un momento oportuno basándose las características de la poliposis (31). Los tipos de cirugía que se barajan son:

- **Proctocolectomía total y anastomosis íleo-anal con reservorio (IPAA):** Es la técnica profiláctica de elección para pacientes con poliposis severa, >20 pólipos en recto, y >1000 pólipos en colon. La ventaja de este procedimiento es que elimina casi completamente el riesgo vital de desarrollar cáncer de colon, preservando una buena función intestinal. Como inconvenientes pueden aparecer: disfunción urinaria/sexual, disminución de la fertilidad en mujeres, o resultados funcionales intestinales variables (46). Se ha descrito riesgo acumulado del 75% de desarrollar adenomas en el reservorio de estos pacientes en los 15 años posteriores a la operación, y más raramente casos de carcinoma (47,48), por ello se recomienda seguimiento posterior y resección de los adenomas de alto riesgo (49).
- **Colectomía subtotal con anastomosis ileo-rectal (IRA):** Son candidatos a esta cirugía los pacientes con un fenotipo más atenuado

(<1000 pólipos colorrectales, y <20 pólipos rectales), como en la AFAP. Tiene ligeramente menos morbilidad que la IPA.

Después de la cirugía, se establece seguimiento endoscópico de rutina cada 6 a 12 meses en el caso de que permanezca el recto (IRA), o de 6 meses a 5 años si se ha dejado un reservorio (IPAA), según la dotación de pólipos remanentes (41).

La elección de IRA ó IPAA está determinada por parámetros como la edad, la severidad de la poliposis rectal, el deseo gestante, el riesgo de desarrollo de tumores desmoides, y posiblemente el genotipo del individuo (41,46). Existe una tercera opción, la **proctocolectomía total con ileostomía permanente (TPC)**, que no suele realizarse salvo en pacientes con cáncer de recto en los que no se puede salvar el esfínter, o aquellos que tengan contraindicaciones para realizarles la IPAA.

#### **4.4. TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN:**

Algunos estudios epidemiológicos han mostrado que el uso a largo plazo de Aspirina u otros AINEs tiene propiedades quimiopreventivas para el desarrollo de cáncer colorrectal, al influir en vías reguladoras del ciclo celular, como la vía Wnt/ $\beta$ -catenina. Agentes como Celecoxib o Sulindac tienen un uso bastante extendido, y actualmente se utilizan en algunos ensayos de quimiopreención a modo de controles.

Sulindac: Este inhibidor no selectivo del enzima Cox, ha sido ampliamente estudiado con resultados positivos en FAP. Un primer ensayo clínico en 1991 demostró un efecto protector frente al desarrollo de pólipos rectales, con regresión en el número y diámetro de éstos, aunque con un rápido incremento de su desarrollo tras abandonar el tratamiento (50). Desde entonces se han realizado otros estudios con resultados favorables, pero no se ha demostrado la prevención de su aparición con respecto a la toma de placebo (51).

Celecoxib, inhibidor selectivo de la enzima Cox-2, tiene la ventaja de producir menos efectos secundarios gastrointestinales. En los ensayos realizados parece tener un efecto más liviano en la regresión de los pólipos colónicos, aunque ha demostrado actuar también sobre los del duodeno.

A pesar de todo, las propiedades anticancerígenas de estos agentes requieren concentraciones superiores a las establecidas usualmente para inhibir la COX. Además, los efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares (inhibidores selectivos de la COX-2), junto con la falta de conocimiento de su comportamiento a largo plazo han puesto en duda su aplicación en la FAP (52). En un pequeño estudio realizado en 2010 a pacientes con FAP tras una colectomía profiláctica, los ácidos grasos Omega-3 poliinsaturados (EPA) en su forma libre mostraron reducir en número y tamaño los pólipos rectales de forma aparentemente similar a la observada con Celecoxib, con un perfil de seguridad más favorable (53).

Otros estudios que han mostrado mejoría clínica asocian los AINEs con otros agentes: Ácido urso-desoxicólico (UDCA) + Celecoxib, Difluorometilornitina (DFMO) + celecoxib, o Erlotinib (Inhibidor del EGFR) + Sulindac. (53–57). Actualmente hay un estudio en curso en fase III con Eflornitina (CPP-1X) + Sulindac.

A día de hoy continúan investigando con el objetivo de que un día se disminuya el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal evitando la colectomía profiláctica.

## **5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:**

Aunque actualmente no haya concordancia total entre estudios, es una realidad que el genotipo del individuo puede ayudar a la toma de decisiones en el manejo y la terapéutica de estos síndromes, conduciendo en un futuro a un tratamiento mucho más individualizado para estos pacientes.

El cáncer colorrectal es la manifestación más frecuente, pero FAP es un trastorno multisistémico. Pese a la menor incidencia de la afectación extracolónica, es conveniente señalar la importancia de manifestaciones como CHRPE, osteomas o anomalías dentarias para el diagnóstico precoz de estos individuos.

Los principales objetivos del manejo y seguimiento de estos síndromes son prevenir la aparición y evitar la progresión del cáncer, así como mantener una buena calidad de vida. A día de hoy, continúan los esfuerzos por buscar estrategias eficaces de quimioprevención, pero actualmente no existe ninguna que supere en resultados a la colectomía profiláctica, que será necesaria

eventualmente para evitar el desarrollo de cáncer colorrectal. Los criterios del manejo en GAPPS aún no están definidos, pero es previsible que cobre gran importancia la gastrectomía profiláctica en estos pacientes.

## 6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Cassandra L. Kniffin MJFO. APC GENE; Deleted in polyposis 2.5 [Internet]. 2016
2. Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC-Associated Polyposis Conditions. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993
3. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RKS. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut*. mayo de 2002;50(5):636-41.
4. Wood LD, Salaria SN, Cruise MW, Giardiello FM, Montgomery EA. Upper GI Tract Lesions in Familial Adenomatous Polyposis (FAP). *Am J Surg Pathol*. marzo de 2014;38(3):389-93.
5. Boland CR, Yurgelun MB. Historical Perspective on Familial Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 28 de febrero de 2017;3(2):192-200.
6. Cetta F. FAP Associated Papillary Thyroid Carcinoma: A Peculiar Subtype of Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. *Pathol Res Int* [Internet]. 2015
7. Cetta F, Curia MC, Montalto G, Gori M, Cama A, Battista P, et al. Thyroid carcinoma usually occurs in patients with familial adenomatous polyposis in the absence of biallelic inactivation of the adenomatous polyposis coli gene. *J Clin Endocrinol Metab*. enero de 2001;86(1):427-32.
8. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker SV, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. octubre de 1993;34(10):1394-6.
9. Chen CS, Phillips KD, Grist S, Bennet G, Craig JE, Muecke JS, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) in familial colorectal cancer. *Fam Cancer*. 2006;5(4):397-404.
10. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Singh AD. Adenocarcinoma arising from congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. abril de 2001;119(4):597-602.
11. Waller A, Findeis S, Lee MJ. Familial Adenomatous Polyposis. *J Pediatr Genet*. junio de 2016;5(2):78-83.

12. Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. noviembre de 2011;13(11):1222-9.
13. Kallenberg FGJ, Bastiaansen BAJ, Nio CY, Soeters MR, Boermeester MA, Aalfs CM, et al. Adrenal Lesions in Patients With (Attenuated) Familial Adenomatous Polyposis and MUTYH-Associated Polyposis. *Dis Colon Rectum*. octubre de 2017;60(10):1057-64.
14. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 12 de octubre de 2009;4:22.
15. Marla J. F. O'Neill VAM. OMIM: Familial Adenomatous Polyposis 1; FAP1 [Internet]. 2016
16. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer*. 2003;2(1):43-55.
17. Neklason DW, Stevens J, Boucher KM, Kerber RA, Matsunami N, Barlow J, et al. American Founder Mutation for Attenuated Familial Adenomatous Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. enero de 2008;6(1):46-52.
18. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet*. 5 de mayo de 2016;98(5):830-42.
19. Brensinger J, Laken S, Luce M, Powell S, Vance G, Ahnen D, et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut*. octubre de 1998;43(4):548-52.
20. Bunyan DJ, Shea-Simonds J, Reck AC, Finnis D, Eccles DM. Genotype-phenotype correlations of new causative APC gene mutations in patients with familial adenomatous polyposis. *J Med Genet*. septiembre de 1995;32(9):728-31.
21. Friedl W, Aretz S. Familial Adenomatous Polyposis: Experience from a Study of 1164 Unrelated German Polyposis Patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 15 de septiembre de 2005;3(3):95-114.
22. Wallis YL, Morton DG, McKeown CM, Macdonald F. Molecular analysis of the APC gene in 205 families: extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition. *J Med Genet*. 1 de enero de 1999;36(1):14-20.
23. Scott RJ, Froggatt NJ, Trembath RC, Evans DG, Hodgson SV, Maher ER. Familial infiltrative fibromatosis (desmoid tumours) (MIM135290) caused by a recurrent 3' APC gene mutation. *Hum Mol Genet*. diciembre de 1996;5(12):1921-4.

24. Church J, Xhaja X, LaGuardia L, O'Malley M, Burke C, Kalady M. Desmoids and genotype in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. abril de 2015;58(4):444-8.
25. Bisgaard ML, Bülow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A*. 1 de febrero de 2006;140(3):200-4.
26. Aretz S, Vasen HFA, Olschwang S. Clinical utility gene card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP). *Eur J Hum Genet* [Internet]. julio de 2011;19(7).
27. PubMed Central Full Text PDF [Internet].
28. Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, Konvalinka D, Wijnen JT, Bakker E, et al. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut*. enero de 2008;57(1):71-6.
29. Killian A, Di Fiore F, Le Pessot F, Blanchard F, Lamy A, Raux G, et al. A simple method for the routine detection of somatic quantitative genetic alterations in colorectal cancer. *Gastroenterology*. febrero de 2007;132(2):645-53.
30. Kantor M, Sobrado J, Patel S, Eiseler S, Ochner C. Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on MUTYH-Associated Polyposis. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2017
31. Weren RDA, Ligtenberg MJL, Kets CM, de Voer RM, Verwiel ETP, Spruijt L, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet*. junio de 2015;47(6):668-71.
32. Bellido F, Pineda M, Aiza G, Valdés-Mas R, Navarro M, Puente DA, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med*. abril de 2016;18(4):325-32.
33. Cao Y, Pieretti M, Marshall J, Khattar NH, Chen B, Kam-Morgan L, et al. Challenge in the differentiation between attenuated familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: case report with review of the literature. *Am J Gastroenterol*. julio de 2002;97(7):1822-7.
34. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993
35. Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB, Hansen TP, Ousager LB. Hamartomatous polyposis syndromes: A review. *Orphanet J Rare Dis*. 15 de julio de 2014;9:101.

36. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, Leng WWJ de, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology (Phila)*. 1 de enero de 2018;50(1):49-59.
37. Broderick P, Dobbins SE, Chubb D, Kinnersley B, Dunlop MG, Tomlinson I, et al. Validation of Recently Proposed Colorectal Cancer Susceptibility Gene Variants in an Analysis of Families and Patients—a Systematic Review. *Gastroenterology*. enero de 2017;152(1):75-77.e4.
38. Adam R, Spier I, Zhao B, Kloth M, Marquez J, Hinrichsen I, et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet*. 4 de agosto de 2016;99(2):337-51.
39. Talseth-Palmer BA. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract* [Internet]. 16 de marzo de 2017
40. Rigter LS, Kallenberg FGJ, Bastiaansen B, van Os TAM, van Leeuwen FE, van Leerdam ME, et al. A case series of intestinal adenomatous polyposis of unidentified etiology; a late effect of irradiation? *BMC Cancer* [Internet]. 8 de noviembre de 2016
41. Stoffel EM, Mangu PB, Limburg PJ. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk—Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Oncol Pract*. mayo de 2015;11(3):e437-41.
42. Ngamruengphong S, Boardman LA, Heigh RI, Krishna M, Roberts ME, Riegert-Johnson DL. Gastric adenomas in familial adenomatous polyposis are common, but subtle, and have a benign course. *Hered Cancer Clin Pract*. 24 de febrero de 2014;12(1):4.
43. Jarrar AM, Milas M, Mitchell J, Laguardia L, O'Malley M, Berber E, et al. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann Surg*. marzo de 2011;253(3):515-21.
44. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, Noda M, Ikeuchi H, Tsukamoto K, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de enero de 2006;24(1):102-5.
45. Mace J, Sybil Biermann J, Sondak V, McGinn C, Hayes C, Thomas D, et al. Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate. *Cancer*. 1 de diciembre de 2002;95(11):2373-9.
46. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®): Health Professional Version. En: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002

47. Parc YR, Olschwang S, Desaint B, Schmitt G, Parc RG, Tiret E. Familial Adenomatous Polyposis: Prevalence of Adenomas in the Ileal Pouch After Restorative Proctocolectomy. *Ann Surg.* marzo de 2001;233(3):360-4.
48. Groves CJ, Beveridge Iain G, Swain DJ, Saunders BP, Talbot IC, Nicholls RJ, et al. Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* abril de 2005;48(4):816-23.
49. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol.* febrero de 2015;110(2):223-63.
50. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 6 de mayo de 1993;328(18):1313-6.
51. Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD, et al. PRIMARY CHEMOPREVENTION OF FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS WITH SULINDAC. *N Engl J Med.* 4 de abril de 2002;346(14):1054-9.
52. Stolfi C, De Simone V, Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of Action of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Mesalazine in the Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 3 de septiembre de 2013;14(9):17972-85.
53. West NJ, Clark SK, Phillips RKS, Hutchinson JM, Leicester RJ, Belluzzi A, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut.* julio de 2010;59(7):918-25.
54. van Heumen BW, Roelofs HM, Vink-Börger ME, Dekker E, Mathus-Vliegen EM, Dees J, et al. Ursodeoxycholic acid counteracts celecoxib in reduction of duodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis: a multicentre, randomized controlled trial. *Orphanet J Rare Dis.* 6 de agosto de 2013;8:118.
55. Lynch PM, Ayers GD, Hawk E, Richmond E, Eagle C, Woloj M, et al. The safety and efficacy of celecoxib in children with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* junio de 2010;105(6):1437-43.
56. Burke CA, Dekker E, Samadder NJ, Stoffel E, Cohen A. Efficacy and safety of eflornithine (CPP-1X)/sulindac combination therapy versus each as monotherapy in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): design and rationale of a randomized, double-blind, Phase III trial. *BMC Gastroenterol [Internet].* 2 de agosto de 2016
57. Samadder NJ, Neklason DW, Boucher KM, Byrne KR, Kanth P, Samowitz W, et al. Effect of Sulindac and Erlotinib vs Placebo on Duodenal Neoplasia in Familial Adenomatous Polyposis. *JAMA.* 22 de marzo de 2016;315(12):1266-75.

## 7. ANEXOS:

- **Anexo I:** Clasificación de Spigelman:

Puntos	Nº pólipos	Tamaño (mm)	Histología	Displasia
1	1-4	1-4	Tubular	Leve
2	5-20	4-10	Tubulo-veloso	Moderada
3	>20	>10	Veloso	Severa

- **Anexo II:** Riesgo de aparición de tumores extracolónicos en FAP:

Tumores extracolónicos	Riesgo relativo	Riesgo vital absoluto (%)
Desmoides	852.0	15.0
Duodeno	330.8	5.0–12.0
Tiroides	7.6	2.0
Cerebro	7.0	2.0
Ampolla de Vater	123.7	1.7
Páncreas	4.5	1.7
Hepatoblastoma	847.0	1.6
Estómago	—	0.6

## 8. PÓSTER:



# FENOTIPOS MENOS COMUNES ASOCIADOS AL GEN APC

Autora: Alba Hernández Prieto  
Tutor: Dr. Juan José Tellería Orriols

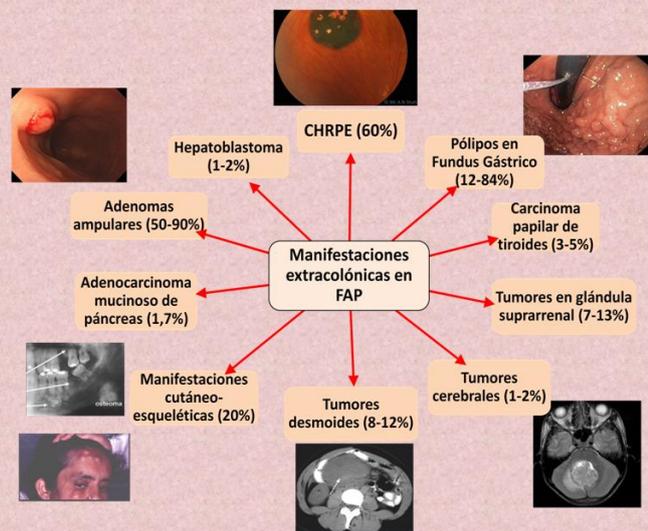
### INTRODUCCIÓN:

Las mutaciones patogénicas en el gen supresor de tumores APC se vinculan con frecuencia al síndrome de **poliposis adenomatosa familiar o FAP**, un trastorno AD cuya manifestación más característica es el desarrollo de cientos a miles de pólipos en el colon, que conllevan en casi el 100% de individuos afectados a la aparición de cáncer colorrectal (CCR) a edades precoces. Pero FAP es un trastorno multisistémico, pues APC regula procesos en diversos linajes celulares, aunque estas manifestaciones son menos frecuentes y conocidas.

### DESARROLLO:

Dada la importancia que tiene el diagnóstico precoz en estos individuos, es también útil conocer las manifestaciones extracolónicas, pues especialidades como cirugía maxilofacial, oftalmología, dermatología, neurología, digestivo, e incluso odontología pueden encontrarlas en sus consultas.

Los tumores desmoides y los pólipos duodenales son las dos principales causas de muerte en pacientes con FAP sometidos a colectomía profiláctica.



Tumores extracolónicos	Riesgo relativo	Riesgo vital absoluto (%)
Desmoides	852.0	15.0
Duodeno	330.8	5.0-12.0
Tiroides	7.6	2.0
Cerebro	7.0	2.0
Ampolla de Vater	123.7	1.7
Páncreas	4.5	1.7
Hepatoblastoma	847.0	1.6
Estómago	—	0.6

### Correlación genotipo-fenotipo:

Se ha descrito asociación significativa entre el lugar y tipo de mutaciones en APC y la presencia de manifestaciones como CHRPE, osteomas, adenomas gástricos y duodenales, o la severidad de la poliposis colónica.

La mayoría de mutaciones encontradas son mutaciones puntuales, y la más frecuente se encuentra en el codón 1309 del gen.

### Poliposis proximal de estómago y adenocarcinoma gástrico o GAPPS:

Recientemente descubierta, constituye una entidad independiente de FAP dentro de los síndromes vinculados a APC. Se caracteriza por una poliposis gástrica aislada en cuerpo y fundus, respetando antro y curvatura menor, sin manifestaciones colónicas o duodenales. Está producida por mutaciones en la región promotora 1B del gen.

### Terapias en investigación:

Agentes como Celecoxib o Sulindac han mostrado reducir en número y tamaño la cantidad de pólipos colónicos y duodenales, pero no así su aparición.

Actualmente se están realizando ensayos que asocian estos AINEs con otros agentes con resultados superiores a su uso en monoterapia.

### CONCLUSIONES:

- Las manifestaciones extracolónicas de FAP pueden suponer el diagnóstico precoz de la poliposis colónica, y ser causa de mortalidad en sí mismas para un pequeño porcentaje de estos individuos.
- La correlación genotipo-fenotipo permitirá en un futuro un manejo más individualizado de estos síndromes.
- A día de hoy sigue siendo primordial la colectomía/gastrectomía profiláctica para evitar el desarrollo precoz de cáncer, aunque continúan los esfuerzos por buscar estrategias de quimioprevención eficaces que las sustituyan.