



Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

TRABAJO FIN DE GRADO

# Riesgo de cáncer colorrectal y tumores asociados en individuos portadores de mutaciones relacionadas con el Síndrome de Lynch.

Risk of colorectal cancer and associated tumors in individuals carrying mutations related to Lynch Syndrome.

Autora: María Ruiz del Peso

Tutor: Luis Joaquín García Flórez

Cotutora: Tamara Díaz Vico

Oviedo, mayo 2024

## RESUMEN

**Introducción** El síndrome de Lynch (SL) es el síndrome de susceptibilidad al cáncer colorrectal (CCR) hereditario más común, causado por mutaciones en los genes reparadores de ADN. Se caracteriza por un riesgo incrementado de padecer determinados tumores, principalmente CCR y cáncer de endometrio (CE). Nuestro estudio analiza el riesgo de CCR y tumores asociados en portadores de mutaciones asociadas al SL, así como el cumplimiento del seguimiento a largo plazo mediante pruebas diagnósticas de detección precoz.

**Material y métodos** Estudio descriptivo y retrospectivo en una muestra de 135 pacientes diagnosticados con mutaciones asociadas al SL en nuestro centro desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2020. Se registraron variables sociodemográficas, histopatológicas, diagnósticas y terapéuticas.

**Resultados** Los tumores más prevalentes fueron el CCR (46%), el cáncer urotelial (CU) (29%) y CE (17%), principalmente asociados a la mutación MSH2 (83,3%). Se obtuvo un cumplimiento del seguimiento adecuado del CCR y CE del 80,2% y 68,2%, a los 5 años, y del 68,6% y 66,7% a los 10 años, respectivamente, registrándose 6 casos de tumores primarios (4 (66,7%) de CCR y 2 (33,3%) de CE) durante el periodo de estudio.

**Conclusiones** El seguimiento adecuado de los pacientes permitió el diagnóstico de neoplasias primarias en estadios iniciales, obteniendo una tasa de supervivencia a 10 años en individuos con mutaciones asociadas al SL excelente. Por tanto, se recomienda un seguimiento a largo plazo basado en la evidencia y las mejores prácticas clínicas para facilitar la prevención y el tratamiento temprano.

**Palabras clave**

*Síndrome de Lynch; Cáncer colorrectal hereditario no polipósico; Inestabilidad de microsatélites; Neoplasia; Vigilancia.*

## ABSTRACT

**Introduction** Lynch syndrome (LS) is the most common hereditary colorectal cancer (CRC) susceptibility syndrome, caused by mutations in DNA repair genes. It is characterized by an increased risk of developing certain tumors, mainly CRC and endometrial cancer (EC). Our study analyzes the risk of CRC and associated tumors in carriers of LS-associated mutations, as well as compliance with long-term follow-up through early detection diagnostic tests.

**Materials and Methods** Descriptive and retrospective study in a sample of 135 patients diagnosed with LS-associated mutations in our center from January 1, 2008, to December 31, 2020. Sociodemographic, histopathological, diagnostic, and therapeutic variables were recorded.

**Results** The most prevalent tumors were CRC (46%), urothelial cancer (UC) (29%), and EC (17%), mainly associated with the MSH2 mutation (83.3%). Adequate follow-up compliance for CRC and EC was obtained at 80.2% and 68.2% at 5 years, and 68.6% and 66.7% at 10 years, respectively, with 6 cases of primary tumors (4 (66.7%) CRC and 2 (33.3%) EC) recorded during the study period.

**Conclusions** An adequate follow-up allowed the diagnosis of primary neoplasms at early stages, achieving a 10-year survival rate in individuals with LS-associated mutations. Therefore, long-term follow-up based on evidence and best clinical practices is recommended to facilitate prevention and early treatment.

### **Keywords**

*Lynch syndrome; hereditary nonpolyposis colorectal cancer; microsatellite instability; neoplasm; surveillance.*

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
SÍNDROME DE LYNCH .....	7
CÁNCER COLORRECTAL .....	8
DIAGNÓSTICO .....	8
CÁNCER COLORRECTAL EN EL SÍNDROME DE LYNCH .....	9
SEGUIMIENTO .....	10
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
OBJETIVO GENERAL .....	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	11
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>11</b>
ÁMBITO DE ESTUDIO .....	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	11
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	11
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	12
POBLACIÓN A ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	13
VARIABLES A ESTUDIO.....	13
PRUEBAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS.....	15
ASPECTOS ÉTICOS .....	15
CONSIDERACIONES LOGÍSTICAS .....	15
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	16
DIAGNÓSTICO INICIAL Y ANÁLISIS GENÉTICO .....	16
SEGUIMIENTO .....	17
HALLAZGO DE NEOPLASIAS DURANTE EL SEGUIMIENTO .....	19
SUPERVIVENCIA.....	20
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>21</b>
LIMITACIONES .....	27
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>29</b>
<b>LEYENDA</b> .....	<b>35</b>
FIGURAS .....	35
TABLAS .....	39
<b>ANEXOS</b> .....	<b>41</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CCR: Cáncer colorrectal

CE: Cáncer de endometrio

CG: Cáncer gástrico

CID: Cáncer de intestino delgado

CO: Cáncer de ovario

CU: Cáncer urotelial

EDA: Endoscopia digestiva alta

HA + DA: Histerectomía y doble anexectomía

IHQ: Inmunohistoquímica

IMS: Inestabilidad de microsatélites

MMR: Mismatch repair

PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar

## INTRODUCCIÓN

### Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch (SL) o cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) es el síndrome de susceptibilidad al cáncer colorrectal (CCR) hereditario más común, y se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta. Se caracteriza por un riesgo incrementado de padecer CCR y cáncer de endometrio (CE), representando el 3%–5% de todos los CCRs y el 2%–3% de todos los CE (1). También se asocia con otros tumores como pueden ser el cáncer de ovario (CO), gástrico (CG), urotelial (CU) e intestino delgado (CID), y con menos frecuencia con tumores cerebrales, de tracto biliar o páncreas; además de un aumento de la incidencia de tumores sincrónicos y metacrónicos (2).

El SL viene determinado por la presencia de una mutación patogénica en línea germinal de los genes que codifican las proteínas encargadas de la reparación de errores de apareamiento de bases de ADN (“mismatch repair”, MMR): MLH1 y MSH2, que representan un 90% del total, y con menor frecuencia, MSH6 y PMS2; así como a deleciones germinales del gen EPCAM, que originan el silencio transcripcional del gen MSH2 (3).

El sistema MMR se encarga de la vigilancia y reparación de los errores que surgen durante la replicación del ADN, especialmente de las secuencias de microsatélites. Estas secuencias son repeticiones cortas en tándem de 1 a 10 nucleótidos que se encuentran distribuidas por todo el genoma humano. En individuos con diagnóstico de SL, las mutaciones en los genes MMR provocan una deficiencia en la reparación de estos errores, lo que lleva a una alteración

en la longitud de los microsatélites, la llamada inestabilidad de microsatélites (IMS), en el tejido tumoral comparado con el tejido normal del individuo (1,4).

### Cáncer colorrectal

El CCR es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, por detrás del cáncer de mama, y el tercero en hombres, tras el cáncer de próstata y pulmón, en el mundo (5). A pesar de que la mayor parte de los CCRs son de carácter esporádico, del 15 al 20% presentan cierta agregación familiar y hasta un 10% aparecen en el contexto de enfermedades hereditarias (2). Estas pueden clasificarse en síndromes asociados a poliposis, entre los que destaca la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), y síndromes no polipósicos, como es el SL o CCHNP.

### Diagnóstico

Previo al descubrimiento de las alteraciones genéticas características del SL, el diagnóstico se basaba únicamente en criterios clínicos, los denominados criterios de Ámsterdam II (6): 3 o más casos de cáncer asociado al SL en una familia, comprometiendo al menos 2 generaciones, con al menos un afectado menor de 50 años al diagnóstico y sin evidencia de PAF (**Anexo 1**). Estos criterios resultaban muy poco sensibles, por lo que posteriormente se propusieron los criterios de Bethesda revisados (7) (**Anexo 2**).

Actualmente, el diagnóstico de SL se basa en técnicas moleculares, mediante IMS o inmunohistoquímica (IHQ). La IMS se realiza mediante técnicas como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), para amplificar regiones específicas del ADN que contienen microsatélites, o electroforesis, para determinar si hay cambios en la longitud de esos microsatélites en

comparación con una muestra de referencia. La IHQ consiste en una técnica de tinción que detecta la presencia, localización y cantidad relativa de proteínas específicas en tejidos biológicos. La pérdida de expresión de proteínas como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 puede sugerir una predisposición genética al SL. Este enfoque ayuda a identificar a los individuos que podrían beneficiarse de estudios genéticos adicionales para confirmar en SL y guiar el manejo clínico adecuado.

### Cáncer colorrectal en el Síndrome de Lynch

El desarrollo del CCR en los individuos que presentan SL tiene unas características que difieren en algunos aspectos de los tumores esporádicos. El CCR en el SL suele localizarse en el colon proximal (ciego y colon derecho) y aparece en edades más tempranas, a menudo antes de los 50 años (1). Parece que los CCRs en SL aparecen sobre pólipos o adenomas con displasia de alto grado y/o adenomas vellosos. La secuencia adenoma-carcinoma es más rápida en estos pacientes, con una evolución hacia la malignidad de 2 a 3 años, frente a los 8-10 años de los tumores esporádicos (8). Sin embargo, el pronóstico del CCR en los individuos diagnosticados de SL habitualmente es más favorable (9).

Adicionalmente, se han identificado otros factores que incrementan el riesgo de CCR en individuos portadores, como son el tabaquismo y el consumo de alcohol. En cambio, se ha observado que la práctica regular de actividad física tiene un efecto protector, reduciendo la probabilidad de desarrollar CCR (10–12).

## Seguimiento

Con el fin de prevenir o diagnosticar de manera temprana estos tumores asociados al SL, se recomienda un seguimiento adecuado a largo plazo en los pacientes portadores de mutaciones asociadas con el SL. Por ejemplo, para la prevención y/o diagnóstico precoz del CCR, se aconseja la realización de colonoscopias cada 1-2 años, a partir de los 20-25 años de edad. En el caso de los tumores ginecológicos, como el CE y CO, el seguimiento se mantendría mediante ecografía transvaginal, biopsia endometrial y determinación de CA-125 anualmente a partir de los 30-35 años de edad. Asimismo, en el caso de antecedentes familiares o regiones con alta incidencia de CG, se sugiere el seguimiento por endoscopia digestiva alta (EDA) desde los 30-35 años de edad (13–15). Por el contrario, la vigilancia con citología de orina cada 1-2 años en individuos con SL tiene una baja sensibilidad (29%) y una alta tasa de resultados falsos positivos, mientras que el beneficio del cribado por ecografía es aún desconocido; por ello, solo se recomienda la vigilancia del tracto urinario bajo un protocolo de investigación (14). La vigilancia rutinaria del CID en SL tiene una alta tasa de hallazgos falsos positivos, y no se considera rentable en términos de coste-beneficio (14).

## OBJETIVOS

### Objetivo general

- Evaluar el cumplimiento a 10 años del seguimiento del CCR y otros tumores asociados al SL en individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL en la Principado de Asturias.

## Objetivos específicos

- Analizar y describir la incidencia y distribución del CCR y tumores asociados en individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL, a 10 años de seguimiento.
- Estudiar la supervivencia global a largo plazo de los individuos portadores de mutaciones asociadas al SL.

## MATERIAL Y METODOS

### Ámbito de estudio

El estudio ha sido realizado en el Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Central Asturias (HUCA), situado en Oviedo, con la colaboración de la Unidad de Consejo Oncológico Familiar del Servicio de Oncología Médica del mismo, ambos pertenecientes al área sanitaria IV del Servicio de Salud del Principado de Asturias.

### Criterios de inclusión

1. Individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL, diagnosticados por la Unidad de Consejo Oncológico Familiar del Servicio de Oncología Médica del HUCA desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2020.

### Criterios de exclusión

1. Pacientes diagnosticados a partir del 1 de enero de 2021.
2. Individuos con diagnóstico de SL incierto, en los cuales no se ha encontrado ninguna de las mutaciones estudiadas, pero persiste la sospecha, pudiendo presentar mutaciones no habitualmente descritas en asociación con el SL.

3. Pacientes diagnosticados de SL fallecidos antes de comenzar el estudio.

#### Diseño del estudio

Se trata un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo sobre una muestra de 135 individuos pertenecientes a 55 familias, portadores de alguna de las mutaciones descritas (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) que se asocian con el SL.

En primer lugar, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre el SL a través del motor de búsqueda "Pubmed" con base de datos MEDLINE.

Se tuvo acceso a una relación de variables obtenida previamente por el Servicio de Cirugía General del HUCA, en la que figuraban las historias clínicas de los pacientes pertenecientes a familias estudiadas en la Unidad de Consejo Oncológico Familiar del Servicio de Oncología Médica del mismo centro por sospecha de SL, atendiendo a criterios clínicos. Posteriormente, se verificaron, a través de documentación impresa recogida en la consulta de la Unidad de Consejo Oncológico Familiar del HUCA y de datos obtenidos a partir del software MILLENNIUM (Cerner®), los pacientes que tuvieron confirmación diagnóstica de SL mediante demostración de la mutación en estudio genético. A raíz de estos casos índice, se estudiaron los árboles genealógicos de las diferentes familias estudiadas, identificando los individuos portadores de la mutación familiar correspondiente.

### Población a estudio y tamaño de la muestra

- Población diana: individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL pertenecientes a cualquiera de las áreas sanitarias del Principado de Asturias.
- Población accesible: individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL diagnosticados por la Unidad de Consejo Oncológico Familiar del Servicio de Oncología Médica del HUCA mediante estudio genético.
- Muestra: individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL diagnosticados en vida por la Unidad de Consejo Oncológico Familiar del Servicio de Oncología Médica del HUCA mediante estudio genético desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2020. En total, una muestra de 135 individuos pertenecientes a 55 familias.

### Variables a estudio

Para este proyecto se han analizado diferentes variables que permiten caracterizar a los individuos portadores de mutaciones asociadas con el SL, y aquellas relacionadas con su seguimiento: variables sociodemográficas (edad del paciente al diagnóstico, área sanitaria de origen, sexo, hábitos tóxicos, familia perteneciente y relación familiar con caso índice diagnosticado); variables moleculares (si existe o no IMS, tipo de mutación que presenta el paciente, proteína mutada, mutaciones adicionales asociadas); pruebas diagnósticas de screening (colonoscopia, ecografía transvaginal, biopsia endometrial, marcadores tumorales, EDA, citología urinaria, etc.) y periodicidad; variables relacionadas con los tumores diagnosticados durante el seguimiento (fecha de diagnóstico, edad al diagnóstico del tumor, localización del tumor dentro de las diferentes posibilidades descritas en el SL,

sincronicidad, estadiaje, tipo histológico, grado de diferenciación tumoral, procedimiento quirúrgico realizado, complicaciones postoperatorias); y variables relacionadas con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (recidiva, localización).

De manera más específica, para analizar el cumplimiento mediante pruebas de detección durante el seguimiento tras el diagnóstico de la mutación correspondiente asociada al SL, se recopilaron los datos en variables que recogen las pruebas diagnósticas realizadas, así como el cumplimiento de la periodicidad, en función de las recomendaciones para cada tipo de tumor, el año de comienzo del cribado, y el mantenimiento del seguimiento a los 5 y 10 años.

- En la vigilancia de CCR, se recogió la realización de colonoscopias, de forma anual-bianual, desde los 20-25 años de edad.
- En el seguimiento del CE y CO, se registró de forma anual, la realización de biopsia endometrial, ecografía transvaginal y determinación del marcador tumoral CA-125, a partir de los 30-35 años de edad.
- En el caso de la vigilancia del CG, se recogió la realización de EDA, con periodicidad anual-bianual, desde los 30-35 años de edad.
- En relación con el seguimiento del CU, se registraron tanto los sedimentos y sistemáticos como las citologías de orina realizados cada 1-2 años, desde los 30-35 años de edad.

### Pruebas estadísticas utilizadas

Se realizó un análisis estadístico no paramétrico. Las variables continuas se reportaron como media (desviación estándar, DE) y mediana (rango), y las variables categóricas como frecuencia y porcentaje.

Para el análisis de curvas de supervivencia durante el seguimiento, se empleó el método estadístico de Kaplan-Meier. Se utilizó como fecha de inicio del seguimiento el año de diagnóstico de la mutación asociada a SL y como fecha de fin, el día de fallecimiento.

Todos los tests estadísticos fueron bilaterales con un nivel  $\alpha$  establecido en 0.05 para significancia estadística. El análisis se realizó con la plataforma de software estadístico IBM SPSS® versión 29.0.2.0.

### Aspectos éticos

Para llevar a cabo este estudio ha sido necesario solicitar aprobación al Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias (**Anexo 3**), haciendo patente que los estudiantes tendríamos acceso en todo momento a datos anonimizados de los pacientes incluidos en él.

### Consideraciones logísticas

La revisión bibliográfica se realizó a través del motor de búsqueda “Pubmed” con base de datos MEDLINE. Empleando los recursos materiales del HUCA (espacios y ordenadores), y a través del software MILLENIUM (Cerner®), se revisó la información necesaria para construir la base de datos de aquellos pacientes pertenecientes al área sanitaria IV, mientras que, para los pacientes de otras áreas sanitarias, se empleó el software Selene (Cerner®), accediendo a través de la herramienta ‘CGM Selene HUP’.

## RESULTADOS

### Características sociodemográficas

De los 135 individuos incluidos en el estudio, 60 (44,4%) eran hombres y 75 (55,6%) mujeres. En cuanto a la distribución por áreas geográficas, 52 (38,5%) pertenecían al área sanitaria IV, 39 (28,9%) al área sanitaria V, 17 (12,6%) al VIII, mientras que el resto de los individuos provenía de otras áreas sanitarias en número minoritario (**Figura 1**).

En cuanto a los hábitos tóxicos, 77 individuos (59,2%) negaron consumo de tabaco, siendo 30 (23,1%) fumadores y 23 (17,7%) exfumadores. En cuanto al consumo enólico, 114 (88,4%) negaron consumir alcohol, mientras que 13 (10%) admitieron su consumo.

### Diagnóstico inicial y análisis genético

En relación con el diagnóstico del SL, 49 (36,3%) individuos fueron el caso índice, gracias a los cuales se detectó la mutación presente en su familia y permitió el estudio posterior del resto de familiares (**Tabla 1**).

Setenta y tres (54%) individuos habían sido diagnosticados de algún tumor relacionado con el SL antes del diagnóstico mutacional. El resto de los individuos, un total de 62 (46%), fueron diagnosticados de alguna mutación relacionada con el SL estando sanos al diagnóstico (portadores sanos); y 6 (4,4%) de ellos desarrollaron algún tumor durante el seguimiento a lo largo de un periodo de 10 años.

Atendiendo a las diferentes mutaciones de los genes MMR, la mutación en el gen MSH2 presentó la mayor prevalencia, siendo identificada en 72 (53,3%)

pacientes, seguida en orden de frecuencia por la mutación en MSH6 en 31 (22,9%) individuos y en MLH1 en 25 (18,5%) de ellos. Las mutaciones en los genes PMS2 y EPCAM se aislaron en 7 (5,2%) y 2 (1,4%) pacientes, respectivamente (**Tabla 1**).

### Seguimiento

En cuanto al seguimiento del CCR, la mediana de edad de inicio de cribado con colonoscopia fue de 48 (21-86) años. Se realizaron colonoscopias de seguimiento en 106 (78,5%) pacientes, con una pérdida de seguimiento en 9 (6,7%) casos. Veinte (14,8%) pacientes rechazaron la inclusión en el protocolo de seguimiento con colonoscopia por diversas causas (**Anexo 4**). De total de esos 106 pacientes, en 82 (80,4%) se realizaron colonoscopias cada 1-2 años, mientras que en 20 (19,6%) no se logró mantener esta periodicidad. En los 4 (3,8%) casos restantes, únicamente se realizó una colonoscopia durante su periodo de seguimiento (**Figura 2**). Además, a 5 años de seguimiento, el protocolo de cribado de CCR mediante colonoscopia se realizó de manera correcta en el 80,2% de los casos, disminuyendo al 68,6% a 10 años de seguimiento (**Figura 3**).

Con respecto a los tumores de origen ginecológico, de las 75 mujeres incluidas en el estudio, 36 (48%) de ellas se sometieron a cirugía de histerectomía y doble anexectomía (HA + DA) previa al diagnóstico mutacional relacionado con el SL, por lo que se excluyeron del seguimiento (**Anexo 5**). De las 39 (52%) restantes, 31 (79,5%) recibieron algún tipo de seguimiento ginecológico. La edad mediana de inicio del seguimiento fue de 40 (18-69) años. Veinticinco (80,6%) se sometieron a ecografía transvaginal, realizándola de forma anual 21

(67,7%) de ellas. Se completó la exploración con biopsia endometrial en 21 (67,7%) pacientes, y en 24 (77,4%) se analizó el marcador tumoral CA-125. Un total de 17 (43,6%) mujeres fueron sometidas a HA + DA durante el periodo de seguimiento: 4 (23,5%) se operaron tras el diagnóstico de CE y 13 (76,5%) optaron por realizar una cirugía ginecológica profiláctica (**Anexo 5**). En cuanto al seguimiento a largo plazo, se confirmó que el 68,2% de las mujeres mantuvieron una vigilancia adecuada de manera anual a 5 años y el 66,7% a 10 años.

La vigilancia rutinaria del CU fue llevada a cabo en 19 (14,1%) individuos, 6 (31,6%) de los cuales habían tenido un CU previamente y 4 (21,1%) tenían algún familiar con esa condición, con una edad mediana de inicio de seguimiento de 55 (29-80) años. Se realizó sedimento y sistemático de orina en 10 (52,6%) individuos, así como citología urinaria en los 19 (100%) pacientes. El protocolo de vigilancia se realizó en un intervalo anual-bianual en 17 (89,5%) pacientes, manteniendo el seguimiento adecuado a 5 y 10 años en el 87,5% y el 63,6%, respectivamente.

El seguimiento de CG, mediante EDA, se realizó en 80 (59,2%) individuos, consiguiendo una periodicidad bianual en 63 (78,8%) de ellos. La edad mediana de inicio del seguimiento fue de 46 (21-72) años. Tres (3,8%) pacientes habían padecido CG previamente y 13 (16,3%) presentaban antecedentes familiares. El cumplimiento del cribado de diagnóstico de CG a 5 y 10 años de seguimiento fue del 89,7% y 72,7%, respectivamente.

### Hallazgo de neoplasias durante el seguimiento

Se observó un total de 6 (4,4%) casos de tumores primarios en individuos portadores previamente sanos tras el diagnóstico de mutaciones relacionadas con el SL. De estos, se identificaron 4 (66,7%) casos de CCR y 2 (33,3%) de CE (**Tabla 2**).

El CCR fue diagnosticado en estadios precoces y, además, durante los primeros dos años del inicio del seguimiento: el 25% en estadio pTisN0M0 y el 75% en estadio pT1N0M0 (estadio patológico tras análisis histopatológico de la pieza quirúrgica). Dos (50%) de ellos se localizaron en colon ascendente, diagnosticándose los restantes en sigma y colon transversal. Con respecto al tratamiento quirúrgico, en 3 (75%) pacientes se llevó a cabo una colectomía subtotal, realizándose una hemicolectomía derecha en el caso restante tras diagnóstico de neoplasia de colon ascendente. Por el contrario, de los 2 casos diagnosticados de CE, en los que se realizaron HA + DA, uno de ellos se identificó en un estadio más avanzado (pT3aN0M1) en el mismo año del diagnóstico del SL. El segundo caso fue detectado a los 8 años de un seguimiento ginecológico adecuado, con un estadio pT2N0M0.

Adicionalmente, en aquellos pacientes con antecedente tumoral previo al diagnóstico de SL, se detectaron segundas y sucesivas neoplasias durante el seguimiento. A los 3 años del diagnóstico de SL, se registraron 3 (33,3%) casos de CCR, 1 (11,1%) de CE y 5 (55,6%) de CU. Los tumores primarios previamente referidos fueron, en orden de frecuencia, CCR en 4 (50%) casos, CE en 2 (25%) casos y CU en otros 2 (25%) pacientes. Estos últimos fueron los tumores primarios de CUs sucesivos diagnosticados durante el seguimiento posterior.

Entre los 3 y 5 años de vigilancia, se diagnosticaron 2 (40%) casos de CCR, 1 (20%) caso de CE, 1 (20%) de CU y 1 (20%) de CID. En este caso, los tumores primarios fueron CE en 3 (60%) pacientes, y CCR en 2 (40%) individuos.

Por último, entre los 5 y 10 años de seguimiento, se observaron 2 (50%) casos de CCR, 1 (25%) CU y 1 (25%) caso de CG; 3 (75%) de ellos precedidos de CCRs y en el caso de CG, de un CU previo (**Tabla 3**).

De manera global, teniendo en cuenta la totalidad de neoplasias diagnosticadas, tanto tumores primarios, como segundas y sucesivas neoplasias, el tumor más frecuente fue el CCR (46%), por delante del CU y CE, representando el 29 y 17%, respectivamente (**Figura 4**). El CE se presentó a una edad mediana más precoz, de 41,5 (37-44) años. Por otro lado, la edad mediana del diagnóstico del CCR fue de 57 (32-86) años, teniendo en cuenta que 6 (63,6%) de ellos ya habían presentado un CCR anterior. Por último, el CU fue el tumor diagnosticado con presentación más tardía (66 (58-85) años), aunque con elevada incidencia, representando el 35,7% de los tumores diagnosticados a los 3 años, y el 29% del total a los 10 años de seguimiento (**Figura 5**).

Del total de pacientes que desarrollaron tumor en el seguimiento, la mutación MSH2 dominó en 20 (83,3%) casos, identificándose la mutación MSH6 en los 4 casos restantes, correspondiendo a 2 (50%) CCRs, 1 (25%) CE y 1 (25%) CU.

### Supervivencia

Se evaluó la supervivencia global y libre de enfermedad tras el diagnóstico de las mutaciones relacionadas con el SL en la muestra de los 135 individuos estudiados a lo largo de un periodo de vigilancia de 10 años. A los 3 años post-

diagnóstico, 102 (82,9%) individuos permanecieron libres de enfermedad, 14 (11,4%) pacientes habían desarrollado un proceso tumoral asociado al SL (5 (35,7%) tumores primarios y 9 (64,3%) segundas y sucesivas neoplasias), y 7 (5,7%) habían fallecido por causas relacionadas con el proceso tumoral. A los 5 años de seguimiento, se registraron 86 (83,5%) individuos libres de enfermedad, mientras que en 5 (4,7%) pacientes surgieron segundas y sucesivas neoplasias y 12 (11,7%) fallecieron por causas relacionadas con el proceso tumoral. A los 10 años de seguimiento, se constató la muerte de 15 (28,3%) pacientes, habiendo desarrollado 3 (5,7%) de ellos algún tumor, 1 (33,3%) de ellos primario. Por el contrario, 35 (66,0%) individuos continuaron libres de enfermedad tras un periodo de vigilancia de 10 años **(Figura 6)**.

En términos generales, del total de 135 individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL incluidos en el estudio, 108 permanecen vivos, habiéndose registrado 16 fallecimientos, 12 (75,0%) de ellos relacionados con el SL.

De manera adicional, para analizar la supervivencia global, se realizó una estimación mediante curva de supervivencia de Kaplan-Meier, utilizando el periodo de seguimiento correspondiente, identificándose una probabilidad acumulada de supervivencia a los 3 años de 0,96 (IC 95%: 0,91-0,98), a los 5 años de 0,94 (IC 95%: 0,88-0,97) y a 10 años de 0,87 (IC 95%: 0,77-0,93) **(Figura 7)**.

## **DISCUSIÓN**

Según los datos de la 'Prospective Lynch Syndrome Database' (PLSD), el riesgo de desarrollar CCR en individuos portadores de mutaciones

relacionadas con el SL es de aproximadamente el 70% a lo largo de la vida; mientras que el CE, el segundo más incidente, presenta un riesgo del 40-60%. Otros tumores, como el CU o CO, tienen riesgo menor, en torno al 10% (16). Por esta razón, es de vital importancia identificar a los individuos portadores de mutaciones con el fin de prevenir, diagnosticar y tratar de manera temprana la aparición de los tumores asociados al SL, lo cual podría contribuir a reducir las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas.

Desde hace décadas, se ha recomendado la realización de colonoscopias periódicas en el seguimiento y prevención de CCR en el SL (17,18). Diversos estudios han obtenido una reducción del riesgo y de la mortalidad asociada a CCR a más de la mitad (18–21). Esos resultados fueron obtenidos, en parte, realizando un cribado de seguimiento con colonoscopias cada 3 años. Sin embargo, otros estudios han demostrado que, manteniendo ese intervalo de seguimiento, se continúa diagnosticando nuevos CCRs invasivos, perdiendo la oportunidad de identificar lesiones adenomatosas de bajo riesgo o CCRs en estadios precoces (9,22), quizás debido a la aceleración de la secuencia adenoma-carcinoma previamente comentada; por ello, algunos autores defienden la justificación de acortar el intervalo de seguimiento a 1-2 años (14,15,19,23). Además, este seguimiento debería comenzar entre los 20 y 25 años de edad, debido al bajo riesgo de desarrollo de CCR en edades más tempranas, hasta un límite no establecido que dependería del estado de salud general del paciente, valorándose de forma individual (15,24).

En nuestro estudio hemos registrado el inicio de seguimiento con colonoscopia del CCR en el 78,5% de los 135 individuos vivos al diagnóstico. De estos, un

porcentaje considerable, el 80,4%, mantuvieron seguimiento con un intervalo adecuado de colonoscopias cada 1-2 años. Sin embargo, la mediana de edad de inicio del seguimiento del CCR en la totalidad de los portadores de mutaciones asociadas al SL fue de 48 (21-86) años, muy lejana a la recomendada (24). Esto puede deberse a que la gran mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de las mutaciones correspondientes relacionadas con el SL de manera tardía. Por otro lado, el inicio del protocolo de vigilancia con colonoscopias en los portadores sanos permitió diagnosticar 4 casos de CCR en pacientes asintomáticos en estadios precoces, 3 (75%) de ellos en el primer año de seguimiento y otro (25%) caso en el segundo año tras el diagnóstico mutacional.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, las guías internacionales recomiendan valorar la cirugía extendida, como la colectomía subtotal, como tratamiento radical tras el diagnóstico de una primera neoplasia en el caso de pacientes jóvenes, sin comorbilidades asociadas, función intestinal adecuada y mutaciones que conlleven mayor riesgo de CCR múltiple (MLH1 o MSH2) (13–15,23,24). En este sentido, a pesar del limitado tamaño muestral de la serie, se llevó a cabo la colectomía subtotal en el 75% de los pacientes con diagnóstico de CCR primario, todos ellos menores de 60 años, sin presentar ninguno de ellos un tumor metacrónico durante el seguimiento posterior. La mutación MSH2 fue identificada en el 66,7% de ellos. En la literatura, se calcula que el riesgo de CCR metacrónico realizando resecciones segmentarias del tumor primario es de hasta el 62% a los 30 años de seguimiento (25). Un estudio publicado en 2017, englobando 242 pacientes, mostró la reducción del riesgo de tumores metacrónicos tras colectomía subtotal (HR, 0,20; IC del 95%, 0,08-

0,52;  $p = 0,001$ ), en comparación con la resección segmentaria. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global ( $p = 0,83$ ) (26).

En cuanto al seguimiento del CE, hay pocos estudios publicados que hayan analizado la intervención del seguimiento evolutivo mediante examen pélvico, ecografía transvaginal, biopsia endometrial y determinación del marcador tumoral CA-125 y, además, no hay evidencia de beneficio en la supervivencia en cuanto al seguimiento endometrial (23,27). Sin embargo, la biopsia endometrial sí parece útil en la identificación de pacientes asintomáticas con CE y lesiones endometriales premalignas (28–30). Por ello, se propuso la realización anual de ecografías transvaginales, biopsias endometriales, determinación de CA-125, y una entrevista dirigida a la investigación de síntomas asociados al cáncer ginecológico a partir de los 30-35 años de forma anual (14,15,27). Analizando nuestros resultados, del total de CEs diagnosticados durante el seguimiento, el 50% se presentaron en estadios iniciales (pT1aN0M0) en mujeres asintomáticas.

Con respecto al CO, no existen estudios que demuestren la eficacia de un cribado de seguimiento para su diagnóstico. Sin embargo, ante la falta de consenso, se ofrece ecografía transvaginal anual a mujeres con diagnóstico de SL a partir de los 30-35 años (14,23).

Schmeler et al. demostraron que el tratamiento quirúrgico profiláctico mediante HA + DA conseguía una reducción de la incidencia de CE y CO en el 100% de los casos sin complicaciones quirúrgicas mayores (31). Actualmente, las guías internacionales recomiendan valorar la realización de cirugía profiláctica con

HA + DA al completar el deseo reproductivo a partir de los 35-40 años de edad (13,14,27).

Al igual que ocurría en el CCR, en nuestro estudio, el inicio del programa de cribado de CE y CO se retrasó hasta una mediana de edad de 40 (18-69) años, aunque se registró un seguimiento en el 79,5% de las mujeres que no habían sido sometidas a HA + DA previamente, manteniendo periodicidad adecuada en el 67,7%, y consiguiendo una alta tasa de continuidad en la vigilancia a 5 y 10 años de seguimiento.

No existe consenso sobre si se debe realizar un seguimiento de CG o CU. En algunas guías se recomienda el cribado, en el caso de haber padecido estos tumores previamente, existir antecedentes familiares o aparecer resultados endoscópicos previos de alto riesgo en anteriores pruebas diagnósticas, mediante EDA, cada 2-3 años, así como sistemático y sedimento y citología de orina a intervalos de 1-2 años, desde los 30-35 años de edad (23,32). Por el contrario, en la guía europea del grupo Mallorca no se llegó a ningún acuerdo sobre la vigilancia de estos tumores, al no encontrarse ningún beneficio en la supervivencia global ni en la reducción de la incidencia de los tumores debida al seguimiento (24).

En nuestro estudio se mantiene una buena periodicidad de vigilancia, tanto para el CU como para el CG. Se han observado unas excelentes tasas de seguimiento a 5 años en ambos casos, mientras que a los 10 años de seguimiento se reducen hasta el 63,3 y 73%, respectivamente.

Cabe destacar la alta incidencia de CU observada durante el seguimiento en nuestra población a estudio, incluso mayor que la de CE, resultando el 29% de

todos los cánceres registrados a los 10 años de vigilancia; por el contrario, otro estudio con un periodo de seguimiento similar a 10 años, registró una incidencia de CU del 10,6% (33). La edad de presentación del CU fue la más tardía (66 (58-85) años), similar a la observada en otros estudios, con un rango de edad variable entre los 56 y los 66 años (34,35). Además, la mutación MSH2, la más frecuente en nuestra muestra poblacional, es, así mismo, la que mayor riesgo predispone para el CU (16), correspondiendo con el 85,7% del total de los CUs.

Existen ciertas características moleculares de interés; las mutaciones en los genes MLH1 y MSH2 determinan un mayor riesgo acumulado de padecer cualquier cáncer a 70 años del 77,1% y 81%, respectivamente; mientras que mutaciones en genes MSH6 y PMS2 son menos carcinogénicas, con un riesgo de padecer cáncer del 52,0% y 34,1%, respectivamente (16). En nuestro estudio, el 83,3% de los tumores diagnosticados durante el seguimiento fueron debidos a la mutación MSH2, y el restante a MSH6. En cambio, no se observó ningún tumor asociado a la mutación MLH1, a pesar de asociarse a un mayor riesgo de cáncer descrito que MSH6, y hallarse en un porcentaje de población similar (18,5% vs 22,9%).

De acuerdo con la literatura, el pronóstico de tumores relacionados con el SL es generalmente favorable, con una supervivencia global a 10 años de seguimiento en el caso del CCR del 87-88% y en el caso de CE del 92-93%, aunque los porcentajes son inferiores en el caso del CU, con una supervivencia global a 10 años de seguimiento del 71-72% (9,33,36). En nuestro estudio, hemos querido reflejar no solo la supervivencia global, sino también la

supervivencia libre de enfermedad a 10 años de seguimiento de aquellos individuos portadores sanos de mutaciones asociadas al SL, con una adecuada tasa de supervivencia durante el periodo de tiempo analizado. Sin embargo, observamos una carencia de estudios en la literatura científica que analicen específicamente la supervivencia de individuos portadores sanos al diagnóstico, ya que la mayoría de los estudios se centran en calcular la supervivencia global tras el diagnóstico de cualquier tumor asociado a estos pacientes con diagnóstico de SL (9,36–38).

### Limitaciones

La recopilación de datos de manera retrospectiva constituye la principal limitación de nuestro estudio, con una presumible pérdida de datos durante el proceso de recopilación de información por pérdida de pacientes. Además, contamos con la limitación añadida de la dificultad de acceso a los datos de pacientes pertenecientes a otras áreas sanitarias desde el software MILLENIUM (Cerner®), así como pacientes con domicilio fuera de la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias, al no poder establecer el contacto telefónico y/o no tener habilitada la opción de la historia clínica digital. Además, únicamente se han estudiado aquellos pacientes contactados, derivados o que han acudido por sus propios medios a la consulta de la Unidad de Consejo Oncológico Familiar del Servicio de Oncología Médica del HUCA. Por otro lado, varios de los pacientes de nuestra cohorte se sometieron a cirugía profiláctica o recibieron el diagnóstico de cáncer antes de haberse sometido a pruebas genéticas. Por ello, no se ha podido hacer un seguimiento óptimo a 5 y 10 años de manera global en todos los individuos y no todos ellos cumplieron estos plazos desde el diagnóstico mutacional.

## CONCLUSIONES

1. Los tumores más prevalentes durante el seguimiento a largo plazo en aquellos individuos portadores de mutaciones asociadas con el SL fueron el CCR, seguidos del CU y CE, en orden de frecuencia.
2. La mutación MSH2 representó la variante patogénica más prevalente asociada a cualquier tumor.
3. El seguimiento de cribado con colonoscopias a largo plazo de CCR en individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL demostró mantener unas tasas de cumplimiento aceptables, permitiendo el diagnóstico de primeras neoplasias en estadios iniciales.
4. Se realizó colectomía subtotal en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de CCR primario, sin presentar ninguno de ellos tumores metacrónicos durante el seguimiento posterior a largo plazo.
5. En la vigilancia de CE y CO también se observó un cumplimiento adecuado a 10 años de seguimiento. Además, se optó por la cirugía ginecológica profiláctica en un número considerable de casos.
6. En el caso de segundas y sucesivas neoplasias, los tumores diagnosticados con mayor frecuencia fueron el CCR, CU y CE, precedidos, en su mayoría, de CCRs y CEs primarios.
7. Se observó una excelente tasa de supervivencia global tras un periodo de vigilancia de 10 años en aquellos individuos portadores de mutaciones asociadas con el SL.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salomé J von. Clinical aspects of Lynch syndrome [Internet]. [Estocolmo, Sweden]: Karolinska Institutet; 2020. Disponible en: [https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/47003/Thesis\\_Jenny\\_von\\_Salome%cc%81.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/47003/Thesis_Jenny_von_Salome%cc%81.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
2. Ferrer Márquez M, Reina Duarte Á, Maturana Ibáñez V, Belda Lozano R, Rubio Gil F, Blesa Sierra I, et al. Síndrome de Lynch: genética y cirugía. *Cir Esp*. 2011;89(1):3-9.
3. Castro-Mujica M del C, Barletta-Carrillo C. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38(3):265-79.
4. Morales C, Peinado MA. Inestabilidad de microsatélites: papel diagnóstico e implicaciones pronósticas. *Gastroenterol Hepatol Contin*. 2006;5(1):18-22.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
6. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1453-6.
7. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*.

2004;96(4):261-8.

8. De Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek M, Eilers PH c, Wijnen J, Nagengast FM, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology*. 2004;126(1):42-8.
9. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017;66(3):464-72.
10. Brand RM, Jones DD, Lynch HT, Brand RE, Watson P, Ashwathnayan R, et al. Risk of colon cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients as predicted by fuzzy modeling: Influence of smoking. *World J Gastroenterol*. 2006;12(28):4485-91.
11. Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJB, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HFA, et al. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2012;142(2):241-7.
12. Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, Ait Ouakrim D, Clendenning M, Rosty C, et al. Alcohol Consumption and the Risk of Colorectal Cancer for Mismatch Repair Gene Mutation Carriers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2017;26(3):366-75.
13. Guillén-Ponce C, Lastra E, Lorenzo-Lorenzo I, Martín Gómez T, Morales Chamorro R, Sánchez-Heras AB, et al. SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):201-12.
14. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J,

- et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1558-71.
15. Vasen HFA, Möslin G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet.* 2007;44(6):353-62.
  16. PLSD [Internet]. [citado 21 de enero de 2024]. Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD). Disponible en: <http://www.plsd.eu/>
  17. Vasen HF, den Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in The Netherlands. *Am J Med.* 1989;86(3):278-81.
  18. Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1995;108(5):1405-11.
  19. Vasen HFA, Abdirahman M, Brohet R, Langers AMJ, Kleibeuker JH, Kouwen M van, et al. One to 2-Year Surveillance Intervals Reduce Risk of Colorectal Cancer in Families With Lynch Syndrome. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2300-6.
  20. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan–Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2000;118(5):829-34.
  21. de Jong AE, Hendriks YMC, Kleibeuker JH, de Boer SY, Cats A, Griffioen G, et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology.* 2006;130(3):665-71.

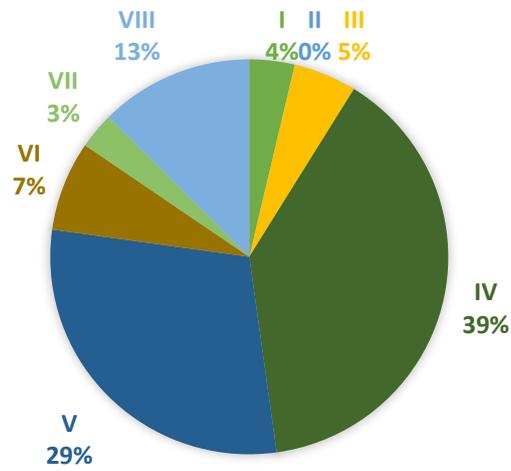
22. Stormorken AT, Clark N, Grindedal E, Maehle L, Møller P. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in families with hereditary colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(5):611-7.
23. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(8):1025.
24. Seppälä TT, Latchford A, Negoi I, Sampaio Soares A, Jimenez-Rodriguez R, Sánchez-Guillén L, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *Br J Surg.* 2021;108(5):484-98.
25. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut.* 2011;60(7):950-7.
26. Renkonen-Sinisalo L, Seppälä TT, Järvinen HJ, Mecklin JP. Subtotal Colectomy for Colon Cancer Reduces the Need for Subsequent Surgery in Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(8):792-9.
27. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2019;21(10):2390-400.
28. Renkonen-Sinisalo L, Bützow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Järvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer.* 2007;120(4):821-4.

29. Rijcken FEM, Mourits MJE, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AGJ. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):74-80.
30. Eikenboom EL, van Doorn HC, Dinjens WNM, Dubbink HJ, Geurts-Giele WRR, Spaander MCW, et al. Gynecological Surveillance and Surgery Outcomes in Dutch Lynch Syndrome Carriers. *Cancers.* 2021;13(3):459.
31. Schmeler Kathleen M., Lynch Henry T., Chen Lee-may, Munsell Mark F., Soliman Pamela T., Clark Mary Beth, et al. Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(3):261-9.
32. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen LM, Chung DC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2021;19(10):1122-32.
33. Dominguez-Valentin M, Haupt S, Seppälä TT, Sampson JR, Sunde L, Bernstein I, et al. Mortality by age, gene and gender in carriers of pathogenic mismatch repair gene variants receiving surveillance for early cancer diagnosis and treatment: a report from the prospective Lynch syndrome database. *EClinicalMedicine.* 2023;58:101909.
34. Win AK, Lindor NM, Young JP, Macrae FA, Young GP, Williamson E, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(18):1363-72.
35. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer.* 1993;71(3):677-85.
36. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al. Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender

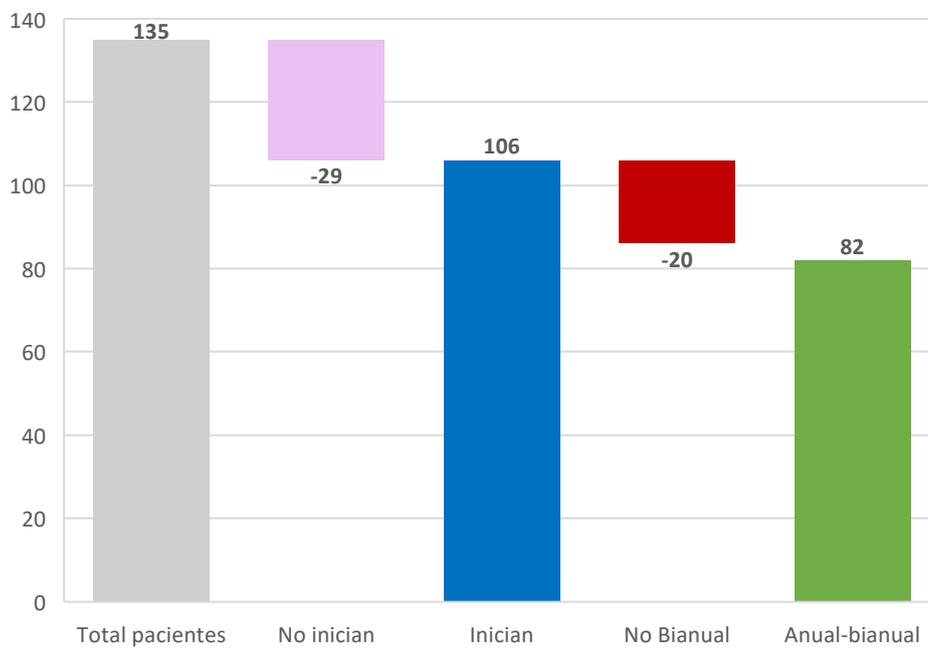
up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. Gut. 2018;67(7):1306-16.

## LEYENDA

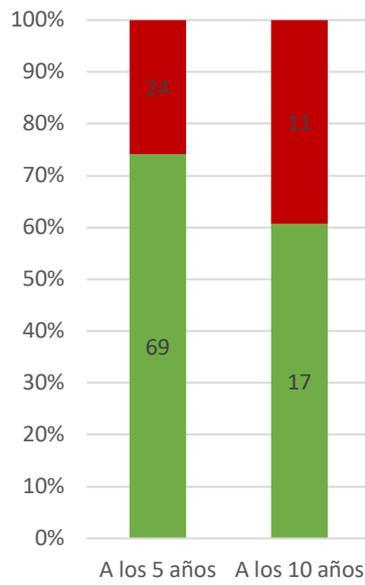
### Figuras



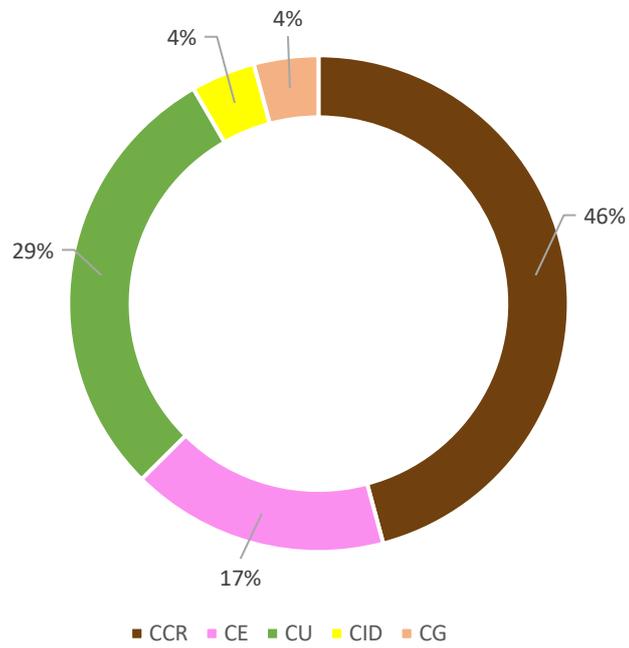
**Figura 1.** Distribución de la muestra por área sanitaria procedente.



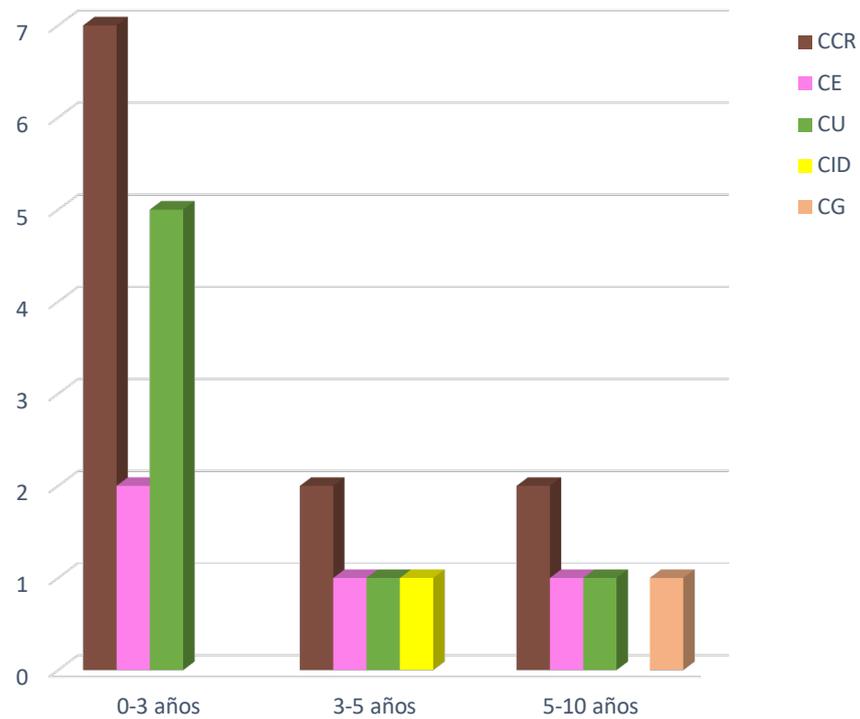
**Figura 2.** Inicio y periodicidad del seguimiento.



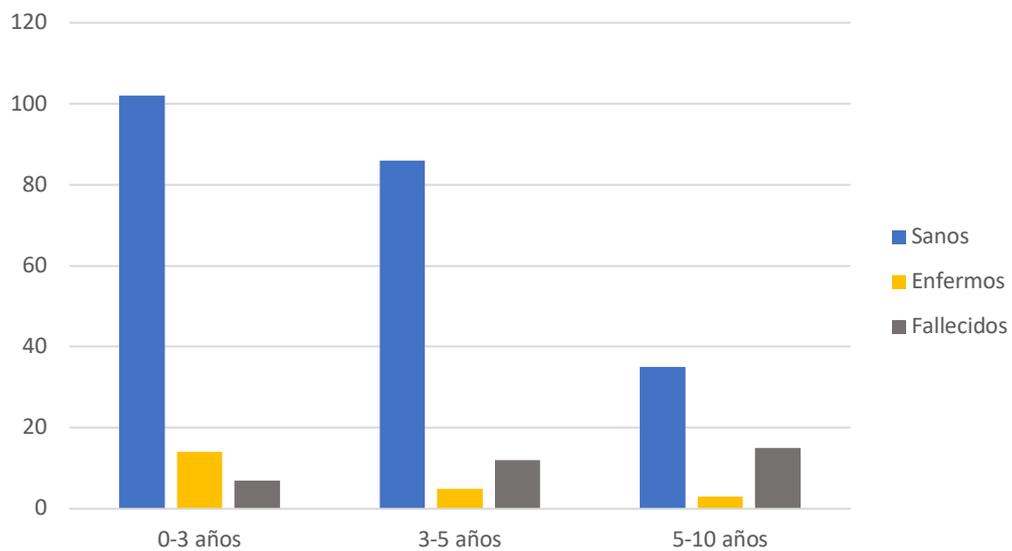
**Figura 3.** Porcentaje de cumplimiento del seguimiento a los 5 y 10 años.



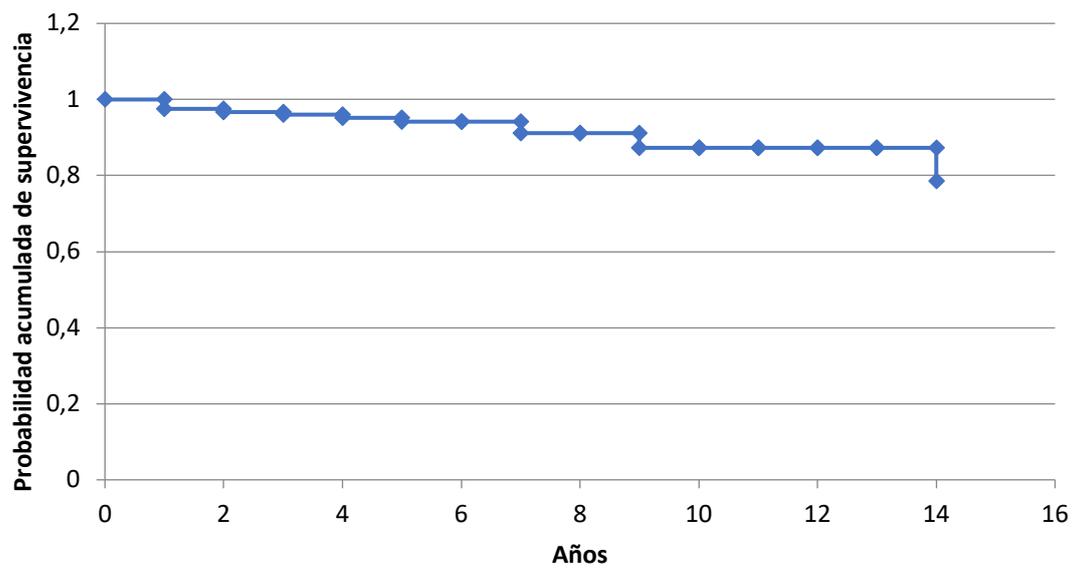
**Figura 4.** Porcentaje de tumores diagnosticados durante el seguimiento.



**Figura 5.** Número de tumores diagnosticados en los diferentes periodos de seguimiento.



**Figura 6.** Estado de salud de los pacientes en los diferentes periodos de seguimiento.



**Figura 7.** Curva de supervivencia Kaplan-Meier de los individuos portadores de mutaciones asociadas al SL.

Tablas

<b>Total de pacientes</b>		<b>n = 135</b>
<b>Enfermo</b>		
No		56 (41,5%)
Sí, al diagnóstico		73 (54%)
Sí, en el seguimiento		6 (4,4%)
<b>Caso índice</b>		
No		86 (63,7%)
Sí		49 (36,3%)
<b>Mutación</b>		
MLH1		25 (18,5%)
MSH2		72 (53,3%)
MSH6		31 (22,9%)
PMS2		7 (5,2%)
EPCAM		2 (1,4%)

**Tabla 1.** Características de los pacientes al diagnóstico y mutación identificada.

<b>Tipo</b>	<b>n</b>	<b>Edad</b>	<b>TNM</b>	<b>Cirugía</b>	<b>Localización</b>	<b>Mutación</b>
<b>CCR</b>	4	32	pTisN0M0	Colectomía subtotal	Descendente	MSH2m
		56	pT1N0M0	Colectomía subtotal	Ascendente	MSH2m
	41	60	pT1N0M0	Hemicolectomía derecha	Ascendente	MSH2m
		41	pT1N0M0	Colectomía subtotal	Sigma	MSH6m
<b>CE</b>	2	37	pT3aN0M1	HA+DA		MSH2m
		42	pT2N0M0	HA+DA		MSH2m

**Tabla 2.** Características de los tumores primarios diagnosticados durante el seguimiento.

Periodo (años)	Tipo	n	Edad	TNM	Mutación	Tumor previo
0-3	CCR	3	86*		MSH2m	CU
			57**		MSH2m	CCR
			56	pTisN0M0	MSH2m	CCR
	CE	1	44	pT1aN0M0	MSH6m	CCR
	CU	5	66		MSH2m	CE, CCR
			66		MSH2m	CE, CCR, CG
			85*		MSH2m	CU
			58		MSH2m	CCR, CE
			72***		MSH2m	CU
3-5	CCR	2	69		MSH2m	CE, CCR
			78		MSH6m	CE, CO, CCR
	CE	1	41****	pT1aN0M0	MSH2m	CCR
	CU	1	71		MSH6m	CCR
	CID	1	58		MSH2m	CE, CCR
5-10	CCR	2	64**		MSH2m	CCR
			42****	pT1N0M0	MSH2m	CCR, CE
	CU	1	65		MSH2m	CCR
	CG	1	73***	pT4aN0M0	MSH2m	CU

Los \* marcan si son tumores presentados en un mismo paciente.

**Tabla 3.** Características de los tumores metacrónicos diagnosticados durante el seguimiento.

## ANEXOS

### **Anexo 1.** Criterios Ámsterdam II.

---

#### AMSTERDAM II

- Tres o más familiares con un cáncer asociado a Lynch (cáncer colorrectal, endometrial, ovario, intestino delgado, ureteral, pélvico renal, ...), siendo uno de los familiares de primer grado con respecto a los otros dos.
- Al menos dos generaciones consecutivas afectadas.
- Al menos uno de los afectados diagnosticado antes de los 50 años.
- Se ha descartado la poliposis adenomatosa familiar en los casos de cáncer colorrectal (CCR).

### **Anexo 2.** Criterios Bethesda revisados.

---

Bethesda revisados. *Los CCR detectados en el individuo deben ser estudiados con IMS en situaciones siguientes:*

- Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
- Presencia de cáncer colorrectal sincrónico, metacrónico u otros tumores asociados a síndrome de Lynch, independientemente de la edad.
- Cáncer colorrectal con histología MSI-H diagnosticado antes de 60 años.
- Uno o varios familiares de primer grado afectados con CCR o asociados al síndrome de Lynch, diagnosticados antes de los 50 años.
- Dos o más familiares de primer o de segundo grado afectados con CCR o asociados al síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

### Anexo 3. Autorización del Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias.

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERÍA DE SALUD

Dirección General de Calidad,  
Transformación y Gestión del  
Conocimiento

Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos  
del Principado de Asturias

Hospital Universitario Central de Asturias

N-1, S3,19

Avda. de Roma, s/n

33011 Oviedo

Tfno: 9851079 27 (ext. 37927/38028),

ceim.asturias@asturias.org

Oviedo, 24 de enero de 2024

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación (Trabajo Fin de Grado) T.F.G. –cód CEImPA 2024.008, titulado “Riesgo de cáncer colorrectal y tumores asociados en individuos portadores de mutaciones relacionadas con el Síndrome de Lynch.”. Investigador Principal Luis Joaquín García Flórez, Hospital Universitario Central de Asturias.

Alumna: María Ruiz del Peso

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

HIP/CI: exención (base de datos seudonimizada)

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.



Fdo: PABLO ISIDRO MARRON  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación  
del Principado de Asturias

**Anexo 4.** Razones por las que no se inició el seguimiento posterior al diagnóstico de las mutaciones asociadas al SL en ciertos pacientes.

<b>Razón</b>	<b>n</b>
Fallecidos antes de inicio del seguimiento	5
Situación basal deteriorada: por edad avanzada y por comorbilidades	11 (7 + 4)
Edad menor a la recomendada para iniciar seguimiento	2
Rechazo voluntario del seguimiento	2
	20

**Anexo 5.** Cuantificación y causa de realización de HA + DA en las pacientes de la muestra.

<b>Periodo</b>	<b>Causa</b>	<b>n</b>			
<b>Prediagnóstico</b>	Cirugía por CE	27			
	Cirugía por CO	1			
	Otras causas	Cirugía por CCR	4		
		Reglas abundantes	1		
Desconocido		3			
<b>Post-diagnóstico</b>	Cirugía por CE	4			
	Cirugía profiláctica	13			
		53			