



Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Grado en Medicina

TRABAJO FIN DE GRADO

**Análisis del Síndrome de Lynch en la población de
Asturias: características clínicas, diagnóstico y
estrategias de prevención.**

**Analysis of Lynch Syndrome in the population of Asturias:
clinical characteristics, diagnosis and prevention strategies.**

Aida Yanes Monsalve

Tutor: Dr. Luis Joaquín García Flórez

Cotutora: Dra. Aida Suárez Sánchez

Oviedo, mayo 2024

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La inestabilidad de microsatélites (IMS) es característica del Síndrome de Lynch (SL), que predispone al desarrollo de tumores, principalmente cáncer colorrectal (CCR) y endometrial (CE). Las mutaciones en genes reparadores del ADN constituyen la base genética del SL. Previamente, el diagnóstico se realizaba siguiendo criterios clínicos; sin embargo, actualmente, se lleva a cabo mediante análisis genéticos, que buscan genes específicos asociados con el SL, como MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo y retrospectivo sobre un grupo de 139 individuos portadores de mutaciones asociadas al SL diagnosticados por el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Central de Asturias desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2020. Se registraron variables sociodemográficas, histopatológicas, diagnósticas y terapéuticas.

RESULTADOS: La edad mediana de presentación del primer tumor fue 46 (27-73) años. Las mutaciones MSH2 y MSH6 predominaron en un 53,2% y 22,3%, respectivamente. El 44,6% de los pacientes presentaron CCR y el 22,3% CE, siendo de bajo grado tumoral el 30,2% y 35,5% respectivamente. Los CCRs relacionados con MSH2 y MLH1 se presentaron a edades más tempranas ($p= 0,02$). Tanto en CCR como en CE el tratamiento de elección fue la exéresis quirúrgica radical.

CONCLUSIONES: Los criterios clínicos tienden a infradiagnosticar el SL, siendo necesario el análisis genético. La detección de mutaciones en estos genes puede confirmar el diagnóstico de SL y ayudar en la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento del paciente y sus familiares con riesgo genético elevado.

PALABRAS CLAVE

Inestabilidad de microsatélites; análisis genético; genes reparadores del mal apareamiento de bases, Síndrome de Lynch, cáncer colorrectal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Microsatellite instability (MSI) is characteristic of Lynch Syndrome (LS), which predisposes to the development of tumors, mainly colorectal cancer (CRC) and endometrial cancer (EC). Mutations in DNA repair genes constitute the genetic basis of LS. Previously, diagnosis was made following clinical criteria; however, currently, it is carried out through genetic analysis, which targets specific genes associated with LS, such as MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, and EPCAM.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive and retrospective study on a group of 139 individuals carrying mutations associated with LS diagnosed by the Medical Oncology Service of the Central University Hospital of Asturias from January 1, 2008, to December 31, 2020. Sociodemographic, histopathological, diagnostic, and therapeutic variables were recorded.

RESULTS: The median age at presentation of the first tumor was 46 (27-73) years. MSH2 and MSH6 mutations predominated in 53.2% and 22.3%, respectively. 44.6% of patients had CRC and 22.3% EC, with 30.2% and 35.5% respectively having low-grade tumors. MSH2 and MLH1-related CRCs occurred at younger ages ($p= 0.02$). Radical surgical resection was the treatment of choice for both CRC and EC.

CONCLUSIONS: Clinical criteria tend to underdiagnose LS, necessitating genetic analysis. Detection of mutations in these genes can confirm the diagnosis of LS and assist in decision-making regarding management and treatment of patients and their relatives with high genetic risk.

KEYWORDS

Microsatellite instability; genetic testing; mismatch repair genes; Lynch Syndrome; colorectal cancer.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
Inestabilidad de microsatélites (IMS)	7
Síndrome de Lynch.....	7
Cáncer colorrectal.....	8
Diagnóstico	9
Prevención.....	10
OBJETIVOS.....	11
Generales	11
Específicos	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
Ámbito de estudio	12
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión	12
Diseño del estudio	13
Población a estudio y tamaño muestral	13
Variables a estudio	14
Análisis estadístico	15
Aspectos éticos.....	15
Consideraciones logísticas	16
RESULTADOS.....	16
Características sociodemográficas	16
Genética y aspectos diagnósticos	17
Características clínicas e histopatológicas	18
Tratamiento y estrategias de prevención.....	20
DISCUSIÓN	21
Limitaciones del estudio	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	29
LEYENDA	34
ANEXOS.....	39
Anexo 1	39
Anexo 2	40

Anexo 3.	41
Anexo 4.	42
Anexo 5.	43

INTRODUCCIÓN

Inestabilidad de microsatélites (IMS)

Los microsatélites son secuencias cortas de ADN que se repiten en tándem a lo largo del genoma humano, en el que existen hasta medio millón de estos (1).

Debido a la dificultad intrínseca para replicar estas regiones, pueden originarse errores que resulten en un mal apareamiento de las bases, que las células subsanan mediante sistemas de proteínas encargadas de la reparación del ADN (proteínas MMR o 'mismatch repair'). Los fallos en estos sistemas de control generan inestabilidad genómica, la cual favorece el acúmulo de mutaciones que pueden inducir el desarrollo tumoral. La inestabilidad genómica más estudiada es la IMS, que se define como alteraciones en la longitud de dichas regiones del ADN (1).

Las mutaciones en los genes que codifican las proteínas de los sistemas MMR generan células defectuosas, con un número de repeticiones en tándem de los microsatélites de su ADN alterado en comparación con el ADN normal correspondiente, aumentando el riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, incluido el cáncer colorrectal (CCR) asociado con el Síndrome de Lynch (SL) (1,2).

Síndrome de Lynch

El SL, anteriormente denominado cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), es una condición hereditaria de carácter autosómico dominante que predispone a los individuos portadores a padecer diferentes tipos de tumores, generalmente a edades más tempranas que los casos esporádicos (habitualmente antes de los 50 años), y constituye la causa más frecuente de CCR hereditario, causando entre el 2 y el 4% de todos los casos de CCR (3–6).

Los tumores relacionados con el SL aparecen en localizaciones diversas, sobre todo colorrectal, que es el más frecuentemente asociado, pero también endometrial, en intestino delgado, estómago, páncreas, sistema urinario (riñón, pelvis renal, uréter y vejiga), ovario y, más raramente, en sistema nervioso central (SNC) y piel (4,6).

La existencia de IMS en los CCRs relacionados con el SL es una característica prácticamente universal, aunque no exclusiva, de los mismos; hasta un 15% de todos los CCRs, tanto esporádicos como hereditarios, presentan IMS en el tejido tumoral (7). Mientras que en el caso del SL dicha inestabilidad es producida por mutaciones en línea germinal de los genes que codifican para las comentadas proteínas MMR, en los casos esporádicos el suceso desencadenante es una alteración epigenética: la hipermetilación del promotor del gen MLH1 y su consecuente inactivación (6,7).

Las variantes patogénicas más frecuentemente descritas en el SL son aquellas que afectan a los genes reparadores MMR MLH1 (cr. 3p21), MSH2 (cr.2p6), MSH6 (cr. 2p16), PMS2 (cr. 7p22) y, minoritariamente, deleciones en el extremo 3' del gen EPCAM, que no forma parte del sistema MMR, pero se localiza adyacente al gen MSH2 e induce un silenciamiento epigenético del mismo producido por metilación (2,6).

Cáncer colorrectal

El CCR es el segundo cáncer en frecuencia en el sexo femenino a nivel mundial, y el tercero en el sexo masculino (2). Del total de la carga anual de casos, un 5-10% de los mismos son atribuibles a formas hereditarias relacionadas con la presencia de mutaciones en genes en línea germinal (2). Dentro de estas formas hereditarias

encontramos diversos síndromes; tanto asociados a poliposis, como la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) o el Peutz-Jeghers, como no polipósicos, siendo el caso del SL (2).

Diagnóstico

El diagnóstico de SL requiere la demostración mediante estudio genético de una mutación germinal en alguno de los genes MMR descritos anteriormente. La mayoría de estas mutaciones conllevan la pérdida de expresión de la proteína, lo cual puede demostrarse mediante técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) sobre las muestras tumorales (4).

Anteriormente, la sospecha diagnóstica se establecía en base a criterios clínicos relacionados con la historia familiar; los denominados criterios de Ámsterdam (Anexo 1): 3 o más casos de CCR en la familia, afectando al menos 2 generaciones, con al menos un caso menor de 50 años al diagnóstico y sin evidencia de PAF (6,7). Estos criterios resultaban muy poco sensibles, por lo que posteriormente se propusieron los criterios de Bethesda (Anexo 1), que permitían seleccionar aquellos pacientes con CCR con una alta probabilidad de presentar defectos en los genes de reparación del ADN, en los cuales habría indicación de realizar estudios moleculares: análisis de IMS mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o IHQ de las proteínas reparadoras en el tumor (4). Debido a que las proteínas forman heterodímeros, es frecuente que la pérdida de expresión de una asocie también la de otra, siendo el caso de MLH1 y PMS2, y de MSH2 y MSH6, respectivamente (8–10).

Si cualquiera de los dos estudios fuera positivo, estaría indicado realizar un análisis genético en busca de las mutaciones MMR descritas, que permitiría confirmar el diagnóstico (2,10,11).

Prevención

Los individuos portadores de las mutaciones en genes MMR relacionados con el SL presentan un riesgo incrementado de desarrollar tumores. Sin embargo, también existen factores ambientales que pueden favorecer la carcinogénesis en individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL: el consumo de tabaco y alcohol aumentan el riesgo de CCR, mientras que el ejercicio físico lo reduce (5).

Los estudios sobre los mecanismos mediante los cuales los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) podrían inhibir la carcinogénesis no han proporcionado evidencia concluyente de las vías o dianas moleculares que son clínicamente más relevantes. La isoenzima de la ciclooxigenasa inducible (COX-2) está sobreexpresada en lesiones precursoras en colon (pólipos adenomatosos). Diferentes AINEs pueden inhibir la actividad de esta enzima en diferentes medidas. Aparte de los inhibidores selectivos de la COX-2, la mayoría de los AINEs son no selectivos e inhiben tanto COX-2 como la isoenzima COX-1. La mayoría de los tumores progresan mediante la acción de múltiples vías que incluyen COX-2, b-catenina, MAP quinasa, citosina y señalización de factores de crecimiento. Los fármacos que bloquean simultáneamente varias vías pueden ser particularmente efectivos como agentes quimiopreventivos, si los beneficios superan los efectos tóxicos (12).

Actualmente se está considerando el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis de al menos 75 mg diarios como estrategia de quimioprevención (5). Esto ha demostrado en estudios recientes reducir la incidencia y mortalidad por cáncer en individuos portadores (13,14).

OBJETIVOS

Generales

Definir las características genotípicas y manifestaciones clínicas del SL en la población del Principado de Asturias, así como describir las particularidades fenotípicas de los tumores asociados al SL.

Específicos

- Cuantificar los casos de SL diagnosticados en el Principado de Asturias desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2020, ambos inclusive.
- Identificar las mutaciones relacionadas con el SL más prevalentes en la población asturiana.
- Analizar la utilidad de los criterios clínicos de Ámsterdam y Bethesda revisados para el diagnóstico de SL.
- Establecer las características clínicas y anatomopatológicas de los diferentes tumores asociados al SL en la muestra poblacional.
- Estimar la prevalencia de cada tipo de tumor descrito en asociación con el SL en los casos estudiados.
- Comparar los datos obtenidos en el estudio con lo descrito en la literatura científica hasta la actualidad acerca del SL.

MATERIAL Y MÉTODOS

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, inclusive.
2. Pacientes con genealogía positiva (positivos obligados) fallecidos antes de realizar estudio genético.

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.

Diseño del estudio

Se trata un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo sobre un grupo de 139 individuos pertenecientes a 55 familias, portadores de alguna de las mutaciones descritas 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 verificó a través de documentación impresa recogida en la consulta de Consejo Oncológico Familiar del HUCA y de datos obtenidos a partir del programa informático MILLENNIUM® (Cerner), en qué pacientes hubo confirmación diagnóstica de SL mediante demostración de la mutación en estudio genético.

Población a estudio y tamaño muestral

- 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 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 139 pacientes pertenecientes a 55 familias, en los que se han identificado un total de 141 mutaciones.

Variables a estudio

Para este trabajo se han analizado una serie de variables que permiten caracterizar a los pacientes con diagnóstico confirmado de SL: características sociodemográficas (edad del paciente al diagnóstico, área sanitaria de origen, sexo), variables moleculares (IMS, mutaciones en genes reparadores MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM), mutaciones asociadas), características tumorales (fecha de diagnóstico, edad al diagnóstico del tumor, prevalencia tumoral, localización, estadiaje, tipo histológico, grado de diferenciación tumoral, sincronicidad) y variables relacionadas con el tratamiento de la enfermedad (procedimiento quirúrgico realizado, cirugía profiláctica, complicaciones postoperatorias).

El estadiaje de los CCRs se realizó siguiendo la clasificación TNM (15) (Anexo 2) y para los cánceres endometriales (CE) se siguieron las recomendaciones de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (16) (Anexo 3). Asimismo, las complicaciones postquirúrgicas se describen según la clasificación de Clavien Dindo (17): grado I, cualquier desviación del postoperatorio normal que requiera el uso de soluciones hidroelectrolíticas, antieméticos, antipiréticos, analgésicos y fisioterapia sin necesidad de reintervención; grado II, que requiera tratamiento farmacológico diferente a los anteriores; grado III, que requiera reintervención quirúrgica con o sin anestesia general; grado IV, complicaciones que

amenacen la vida del paciente y requieran UCI y grado V, muerte del paciente (Anexo 4).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico no paramétrico. Las variables continuas se evaluaron utilizando la prueba t de Student, reportadas como media (desviación estándar, DE) y mediana (rango), y las variables categóricas se evaluaron utilizando la prueba exacta de Fisher y la prueba χ^2 , reportadas como frecuencia y porcentaje. Todos los tests estadísticos fueron bilaterales con un nivel α establecido en 0.05 para significancia estadística. El estudio 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 5), haciendo patente que los estudiantes tendríamos acceso en todo momento a datos anonimizados de los pacientes incluidos en él.

Asimismo, únicamente se han empleado datos de individuos que habían consentido por escrito la realización del estudio genético para mutaciones relacionadas con el SL por parte de la Unidad de Consejo Oncológico Familiar del Servicio de Oncología Médica del HUCA.

Se ha preservado la confidencialidad de la información de acuerdo con:

- El Código de Deontología médica. Guía de Ética Médica.

- La Guía de Recomendaciones éticas para las prácticas clínicas de la Comisión de Bioética del Consejo Estatal de Estudiantes de Medicina.
- La Ley Orgánica 3/2018 (LOPDGDD), de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- La Orden SSI/81/2017, del 19 de enero, por la que se publica el Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, que aprueba el protocolo que determina pautas básicas para asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud.
- La Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Consideraciones logísticas

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® (CGM), accediendo a través de la herramienta 'CGM Selene HUP'.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Del total de individuos incluidos en el estudio (n = 139), 53 (39,0%) procedían del área sanitaria IV; 40 (29,4%), del área sanitaria V, y 17 (12,5%) del área VIII,

mientras que una minoría pertenecía a las áreas sanitarias I, III, VI y VII del Servicio de Salud del Principado de Asturias (3,7%, 5,1%, 7,4% y 2,9%, respectivamente) (Figura 1).

Respecto a la distribución por sexo, 76 (54,7%) de los pacientes fueron mujeres, frente a 63 varones (45,3%).

Genética y aspectos diagnósticos

En cuanto al diagnóstico, en 135 (97,1%) individuos se llevó a cabo el estudio genético que confirmó la presencia de alguna de las mutaciones asociadas al SL, mientras que los 4 (2,9%) restantes fueron considerados positivos obligados por genealogía. De los mismos, 49 (35,3%) resultaron ser el caso índice de sus respectivas familias.

De los 139 individuos con confirmación diagnóstica de SL, ya sea mediante estudio genético o árbol genealógico, 77 (55,4%) cumplían criterios clínicos de Ámsterdam y 74 (53,2%) cumplían los criterios de Bethesda revisados (Tabla 1).

Setenta y siete (55,4%) pacientes habían padecido previamente al menos un tumor en el momento del diagnóstico de SL; de los 62 (44,6%) restantes que se encontraban sanos al diagnóstico (portadores sanos), 6 (4,3%) desarrollaron algún tipo de neoplasia durante el seguimiento dentro del periodo de tiempo estudiado.

En cuanto a las mutaciones en los genes MMR, aquellas localizadas en los genes MSH2 (53,2%) y MSH6 (22,3%) fueron los patrones más habituales, seguidos en orden de frecuencia por MLH1, PMS2 y EPCAM (19,4%, 5,0% y 1,4%, respectivamente) (Tabla 2).

En 2 (1,4%) pacientes de la muestra, pertenecientes a 2 familias diferentes, se identificó una gran delección comprometiendo tanto el gen MSH2 como el gen EPCAM, coexistiendo en dichos individuos, por tanto, dos genes mutados. Debido a esto, el total de mutaciones identificadas en la muestra es de 141, en lugar de 139, correspondiente al número de individuos incluidos en el estudio.

En el caso de las mutaciones de MSH2, la presentación más habitual de CCR fue en colon ascendente (46,2%) y, en el caso de MSH6 (33,3%), la afectación fue típicamente distal (sigma y recto).

Asimismo, se encontró que los CCRs MSH2 y MLH1 se diagnosticaron a edades más tempranas ($p = 0,02$), observándose una tendencia hacia la presentación de CCR en etapas más avanzadas en los casos de CCR MSH2, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,07$).

Características clínicas e histopatológicas

Del total de individuos de la muestra, 62 (44,6%) padecieron CCR; 31 (22,3%) CE, y 12 (8,6%) tumores urológicos. Minoritariamente, se describió la presencia de tumores gástricos (4,3%), de intestino delgado (4,3%), de ovario (2,9%), cérvix (1,4%) y SNC (1,4%) (Figura 2).

En cuanto a la edad de aparición de tumores, la mediana de presentación del primero fue de 46 (27-73) años (Figura 3). La media de edad se situó en 46,4 (11,3) años.

En relación a la localización tumoral, la mayoría de primeros tumores se localizaron en colon y recto (58,3%), seguidos del endometrio (27,4%). En los terceros tumores

y sucesivos, la tendencia se invierte parcialmente y predomina la localización urológica frente a la ginecológica (Tabla 3). Además, en 23 (30,3%) de las pacientes mujeres, el primer tumor diagnosticado o tumor centinela fue el CE.

Ochenta y cuatro (59,7%) de los pacientes estudiados padecieron al menos un cáncer, de los cuales 42 (50,0%) presentaron más de un tumor a lo largo del periodo de tiempo revisado; siendo el máximo un total de 7 tumores detectados en un único paciente. De ellos, 11 (13,1%) individuos presentaron tumores sincrónicos, siendo estos en su mayoría CCRs (63,6%), seguidos de ovario (18,2%), intestino delgado (9,1%) y gástrico (9,1%) (Figura 4).

De los 62 (44,6%) pacientes diagnosticados de CCR, 20 (34,0%) lo fueron antes de los 40 años y 33 (55,9%) presentaron segundos y terceros tumores a lo largo del periodo de seguimiento revisado.

Respecto a los segmentos más frecuentemente afectados en el CCR, 31 (40,8%) de los tumores se localizaron en colon derecho, seguido del colon sigmoidees en 12 (15,8%) casos (Figura 5).

En cuanto a las características histopatológicas de los CCRs, se observó que tan solo 8 (10,5%) de los tumores se asentaron sobre lesiones polipósicas premalignas (adenomas convencionales) ya existentes.

El tipo histológico predominante en los CCRs fue el adenocarcinoma (61,8%) frente al de histología mucinosa (25,0%). Respecto al grado de diferenciación tumoral, hubo una mayoría de tumores bien diferenciados o G1 (30,2%), seguida de la histología moderadamente diferenciada o G2 (26,3%) (Tabla 4).

Respecto al estadiaje TNM patológico tras la exéresis quirúrgica, 26 (34,2%) de los CCRs se correspondían con un pT3, seguidos de pT4 en 12 (15,8%) de los casos y de pT2 en 11 (14,5%) pacientes. Minoritariamente, se registraron 6 (7,9%) tumores in situ y 7 (9,2%) pT1. En cuanto a la afectación ganglionar, predominó la ausencia de metástasis ganglionares en 65 (85,5%) casos, identificándose 12 (15,8%) casos con afectación linfática (8 (10,5%) N1 y 4 (5,3%) N2). Además, en 2 (2,6%) individuos se produjeron metástasis a distancia (M1) (Anexo 1).

En relación con los CEs se observó que, de las 76 (54,7%) pacientes mujeres, 31 (40,8%) fueron diagnosticadas de CE. De ellas, la edad mediana al diagnóstico fue de 49 (35-66) años, siendo la media de edad de 48,1 (7,5) años.

Asimismo, en cuanto al grado histológico, 11 (35,5%) de los CEs presentados fueron bien diferenciados (G1) (Tabla 5).

En cuanto al estadiaje TNM, 19 (61,3%) de los CE fueron pT1, principalmente pT1a en 11 (35,5%) casos. En 3 (9,7%) casos se identificó la presencia de metástasis ganglionares (2 (6,5%) N1 y 1 (3,2%) N2) y en 1 (3,2%) caso se registró metástasis a distancia (M1) (Anexo 2).

Tratamiento y estrategias de prevención

Tanto en CCR como en CE el tratamiento de elección fue la exéresis quirúrgica. En total, se registraron 107 intervenciones quirúrgicas en 89 individuos. En cuanto a las técnicas quirúrgicas realizadas, en el caso del CCR la más empleada fue la hemicolectomía derecha (32,9%), seguida de la colectomía total/subtotal (15,8%) y de las hemicolectomías derecha ampliada (13,2%) e izquierda (7,9%). De manera menos frecuente se realizaron otras técnicas quirúrgicas como la sigmoidectomía

(6,6%), resección anterior de recto (RAR) y amputación abdominoperineal (AAP) por igual (5,2%).

Respecto al CE, la técnica quirúrgica empleada en el 100% de los casos fue la histerectomía con doble anexectomía (HT + DA) terapéutica.

Con respecto a las complicaciones postquirúrgicas, de manera global, se registraron únicamente 10 (9,3%) eventos adversos: 3 (30%) de tipo I; 1 (10%) de tipo II; 3 (30%) de tipo IIIb y 1 (10%) de tipo V; en cirugía colorrectal, y 1 (10%) complicación de tipo I y otra (10%) de tipo IVa en cirugía ginecológica, según la clasificación Clavien Dindo (Anexo 4).

En cuanto a estrategias preventivas, 12 (15,8%) de las pacientes mujeres se sometieron a cirugía profiláctica ginecológica mediante HT + DA previo al posible desarrollo de CE durante el seguimiento; sin embargo, no se registró ninguna cirugía profiláctica colorrectal en la muestra estudiada.

Se analizó, de manera adicional, el empleo de AAS como estrategia de quimioprevención, sin registrarse ningún caso de administración en los individuos incluidos en el estudio.

DISCUSIÓN

En concordancia con lo descrito en la literatura científica, el análisis genético realizado en nuestra muestra poblacional resulta más fiable en comparación con los criterios clínicos determinados por los criterios de Ámsterdam y Bethesda revisados, poco sensibles y específicos, que requieren un estudio muy riguroso de los

antecedentes personales y familiares de los pacientes, y que no siempre es posible realizar en la práctica clínica (7,18–20).

De hecho, siguiendo únicamente los criterios de Ámsterdam y Bethesda revisados, solamente hubiésemos detectado algo más del 50% de los individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL (55,4% para los criterios de Ámsterdam y 53,2% para los de Bethesda revisados).

En comparación con la información detallada por la base de datos InSiGHT (9), encontramos variabilidad con respecto a la prevalencia de las mutaciones asociadas al SL en nuestra población, donde la frecuencia de estas es del 42% para MLH1, 33% para MSH2, 18% para MSH6 y 7.5% para PMS2, frente al predominio de MSH2 (53,2%) y MSH6 (22,3%) en nuestro estudio, siendo MLH1 la tercera en frecuencia, detectándose en el 19,4% de los casos. Eventos similares se describen en la literatura científica; Haraldsdottir et al. (21), en un estudio llevado a cabo en 2017 sobre población islandesa, describe, de manera similar, diferencias en cuanto a la prevalencia de frecuencias mutacionales observadas, con una prevalencia mayoritaria de MSH6 y PMS2, en su caso.

Asimismo, la prevalencia de mutaciones en el gen EPCAM descrito en nuestro estudio (1,4%) es concordante a lo reseñado por Ene et al (22), donde describen que tan solo el 3% de los casos de SL se relacionan con la comentada mutación.

La media de edad de presentación del primer tumor en nuestro análisis se situó en los 46,4 (11,3) años, algo superior a lo detallado en el estudio de Roht et al. (23) en los 44,4 años. Sin embargo, Von Salomé et al. (24), en su estudio sobre una cohorte de 719 pacientes, describe la mediana de edad al diagnóstico del primer tumor a los

51 (50-53) años, lo que difiere relativamente con nuestro estudio, donde la edad de presentación fue más precoz (46 (27-73) años).

Como hemos comentado previamente, los tumores más frecuentemente desarrollados por los pacientes con diagnóstico de SL fueron el CCR y el CE (44,6% y 22,3%, respectivamente), datos concordantes con lo descrito hasta el momento (4,6,22). Además, existe una elevada tendencia en los individuos con diagnóstico de SL de padecer neoplasias sincrónicas y metacrónicas, predominantemente CCR (4), lo que se pone de manifiesto en nuestra muestra en un 50% de los pacientes afectos de cáncer, los cuales presentaron más de un tumor a lo largo del periodo revisado. De ellos, el 13,1% presentaron tumores sincrónicos, en su mayoría CCR (63,6%).

De los 62 pacientes diagnosticados de CCR, el 34% lo fueron antes de los 40 años, ligeramente antes de lo descrito por Giardello et al. (18), donde el rango de edad de presentación de los CCRs en pacientes diagnosticados de SL fue de entre los 44 y los 61 años, en comparación con la edad media de 69 años de los tumores esporádicos. En nuestra muestra se observó, además, que los CCRs MSH2 y MLH1 se diagnosticaron a edades más tempranas que en el resto de los casos ($p = 0,02$).

Característicamente, el CCR descrito en la literatura en pacientes con SL es de predominio derecho, histológicamente poco diferenciado y de características mucinosas (4,18,25), similar a lo observado en nuestra población, en la que el 40,8% de los tumores se localizaron en colon ascendente. Sin embargo, tan solo el 25% de los CCRs de la muestra presentaron histología mucinosa y,

predominantemente, se presentaron como tumores de bajo (G1) y moderado (G2) grado de diferenciación (30,2% y 26,3%, respectivamente).

Como se ha descrito en nuestro estudio, el CE fue el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado después del CCR, apareciendo en el 22,3% de los casos, en concordancia con lo descrito en la literatura, donde los CEs se describen también como la segunda neoplasia más frecuentemente asociada al SL, con un riesgo de desarrollarse de entre el 20-60% a lo largo de toda la vida (19,26).

El CE es, además, una neoplasia considerada centinela en el SL, apareciendo como primer tumor en aproximadamente el 40-60% de las pacientes mujeres (26,27); sin embargo, en nuestra muestra, a pesar de constituir los segundos tumores en frecuencia, solo fueron diagnosticados como primer tumor en el 30,3% de las pacientes. Este hecho puede ser debido a la realización de HT + DA profilácticas a las pacientes portadoras de mutaciones relacionadas con el SL previo al desarrollo de cualquier CE durante su seguimiento.

Es conocido que la mediana de edad al diagnóstico del CE es inferior en el SL con respecto a los casos esporádicos (26,27), en los cuales la mediana de edad es de 63 años según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (28). En nuestro estudio, la mediana de edad al diagnóstico de las pacientes fue de 49 años, siendo la media de 48,1 (7,5) años, similar a la media de edad de 49 años reportada por Ene et al. (22).

Sin embargo, en cuanto a las características histopatológicas de los CE desarrollados en nuestra población, la mayoría se presentaron en estadios iniciales de la FIGO (Anexo 3): 61,3% fueron pT1, y tan solo el 9,7% se diseminaron a los

ganglios linfáticos y el 3,2% metastatizaron a distancia. Esto difiere con diversos estudios publicados (29–31), donde los CE asociados al SL se describen más frecuentemente como estadios más avanzados, lo que sugiere una importante heterogeneidad clínica en probable relación con otros factores ambientales. Lo mismo sucede con el grado histológico, habiendo un claro predominio en nuestra muestra de tumores de bajo grado o bien diferenciados (G1) (35,5%) frente al alto grado tumoral (G3) descrito en la literatura (29–31). Un fenómeno similar se observó en un estudio poblacional llevado a cabo en China por Wang et al (32), en el que predominaba el bajo grado histológico (G1) en los CE asociadas al SL en comparación con los casos esporádicos.

Respecto a los tumores urológicos, Lindner et al. (33) describieron que los individuos portadores de la mutación MSH2 presentaban un mayor riesgo de padecer tumores uroteliales, el cual se incrementaba con la edad, relacionándose también con MLH1 en edades avanzadas (33,34). Teniendo en cuenta el alto porcentaje de ambas mutaciones en la muestra, podría explicarse la elevada incidencia de tumores uroteliales, terceros en frecuencia en nuestra población (8,6%).

Es bien conocida la alta incidencia de tumores metacrónicos en pacientes con diagnóstico de SL; por ello, para evitar recurrencias tumorales, las guías tanto europeas como internacionales (5,6) recomiendan la exéresis quirúrgica radical. Además, se han descrito bajas tasas de complicaciones postquirúrgicas asociadas a estos procedimientos, tal y como describen Blanco-Engert et al. (35) en su metaanálisis, donde la morbilidad postoperatoria tras resecciones colónicas por abordaje laparoscópico es del 15-45% en 2 estudios prospectivos no aleatorizados,

y del 7,3-37,8% en 9 estudios retrospectivos. A pesar de ello, en nuestra experiencia debemos ser más cautos al extraer estas conclusiones, ya que registramos 5 (50%) complicaciones mayores, con 1 caso de éxitus como desenlace final.

Si bien es cierto que existe evidencia que avala el uso de AAS como potencial herramienta de prevención frente al desarrollo de cáncer sobre lesiones adenomatosas (13,14,18,19,26), actualmente no existen estudios concluyentes acerca de la posología para la inclusión de este fármaco en las guías de manejo del SL y la generalización de su administración a los individuos portadores de mutaciones relacionadas con el SL. Es debido a esto que, en nuestra muestra, pese a ser una variable tenida en cuenta, se encontró que a ninguno de los pacientes le fue administrado. En estos momentos se encuentra en marcha el estudio CAPP3, que pretende analizar la dosis óptima para un correcto balance beneficio-riesgo de la administración de AAS como quimioprevención (36).

A falta de estrategias farmacológicas eficaces para la prevención de las manifestaciones clínicas del SL, los diferentes estudios que se están desarrollando para evaluar la eficacia del AAS como estrategia de quimioprevención para el CCR, de ser favorables y llegar a incluirse en las guías de práctica clínica, abrirían nuevos horizontes en cuanto al manejo y tratamiento de estos pacientes.

Limitaciones del estudio

Una limitación de nuestro estudio es que los datos fueron recopilados retrospectivamente, con una presumible pérdida de datos durante el proceso de recopilación de información por pérdida de pacientes (pacientes diagnosticados post fallecimiento a partir de muestras previamente recogidas, en los que no se puede

realizar un seguimiento ni recopilar todos los datos necesarios para el estudio, o pacientes diagnosticados antes de la digitalización de las historias clínicas, de los cuales no se posee información al respecto de los tumores que ya hubieran padecido).

Existen, además, pacientes con probable SL en el Principado de Asturias no estudiados por haber rechazado la firma del consentimiento informado de realización del estudio genético o pacientes que voluntariamente rechazan la realización del seguimiento adecuado con pruebas diagnósticas.

Por otro lado, contamos con la limitación 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, o que se mudan a otras Comunidades Autónomas u otros países, al no poder establecer el contacto telefónico y/o no tener habilitada la opción de la historia clínica digital. 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.

CONCLUSIONES

1. Los criterios clínicos (Ámsterdam y Bethesda revisados) tienden a infradiagnosticar la totalidad de casos de SL, siendo precisa la realización de estudios moleculares (IHQ de las muestras tumorales y análisis de IMS mediante PCR) y de estudio genético ante los casos sospechosos para evitar

infradiagnosticar a posibles pacientes portadores de mutaciones relacionadas con el SL.

2. Las mutaciones más prevalentes relacionadas con el SL en la población asturiana fueron MSH2, MSH6 y MLH1, asociándose a CCR, CE y cáncer urotelial por orden de frecuencia.
3. En la muestra, los CCRs MSH2 y MLH1 se presentaron a edades más tempranas que el resto de los casos.
4. Los CE fueron diagnosticados en estadios iniciales, con predominio de pT1, mientras que en los CCRs predominó pT3, aunque coincidiendo en ambos casos la escasa afectación ganglionar y a distancia.
5. Tanto en CCRs como en CEs existe un predominio de histología de bajo grado (G1) en la población estudiada.
6. La exéresis quirúrgica radical de las neoplasias desarrolladas constituye el tratamiento de elección en pacientes con diagnóstico de SL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morales C, Peinado MA. Implicaciones clínicas de la investigación básica. Inestabilidad de microsatélites: papel diagnóstico e implicaciones pronósticas. Puntos clave. GH Continuada. 2006;5(1):18-22.
2. von Salomé J. Clinical aspects of Lynch syndrome [Tesis Doctoral]. Estocolmo: Karolinska Institutet; 2020. Recuperado a partir de: <http://hdl.handle.net/10616/47003>
3. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. Pathology. 2018;50(1):49-59.
4. Castells A. Formas hereditarias de cáncer colorrectal. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(Supl1):62-9.
5. Seppälä TT, Latchford A, Negoï I, Sampaio A, Jimenez-Rodriguez R, Evans DG, 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.
6. 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.
7. Lynch PM. Historia del cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC). Rev Med Clin Condes. 2017;28(4):512-23.

8. Lee CT, Chow NH, Chen YL, Ho CL, Yeh YM, Lin SC, et al. Clinicopathological features of mismatch repair protein expression patterns in colorectal cancer. *Pathol Res Pract*. 2021;217.
9. Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, Lis-Tanaś E, Porowski J, Szuman M, Grot N, et al. Strong Hereditary Predispositions to Colorectal Cancer. *Genes*. 2022;13.
10. Castro-Mujica MC, Barletta-Carrillo C. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38(3):265-79.
11. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. *Gastroenterology*. 2023;164(5):783-99.
12. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):501-7.
13. Serrano D, Patrignani P, Stigliano V, Turchetti D, Sciallero S, Roviello F, et al. Aspirin Colorectal Cancer Prevention in Lynch Syndrome: Recommendations in the Era of Precision Medicine. *Genes*. 2022;13(3).
14. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1855-63.
15. García M, Cámara J. Epidemiología y nueva estadificación del cáncer colorrectal. *Rev Cáncer*. 2017;31(2):41-50.

16. Barahona M, Ponce J, Padilla P, Coronado PJ, Matías-Guiu X, Gatius S, et al. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2023. Prog Obstet Ginecol. 2023;66(5):215-55.
17. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240(2):205-13.
18. 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):1025-48.
19. Dal Buono A, Puccini A, Franchellucci G, Airoidi M, Bartolini M, Bianchi P, et al. Lynch Syndrome: From Multidisciplinary Management to Precision Prevention. Cancers. 2024;16(5):849
20. 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.
21. Haraldsdottir S, Rafnar T, Frankel WL, Einarsdottir S, Sigurdsson A, Hampel H, et al. Comprehensive population-wide analysis of Lynch syndrome in Iceland reveals founder mutations in MSH6 and PMS2. Nat Commun. 2017;8.
22. Ene CV, Bulai CA, Geavlete P, Popescu RI, Vacaroiu IA, Georgescu DE, et al. New Insights into Lynch Syndrome: A Narrative Review. Chirurgia (Romania). 2023;118(6):584-95.

23. Roht L, Laidre P, Tooming M, Tõnisson N, Nõukas M, Nurm M, et al. The Prevalence and Molecular Landscape of Lynch Syndrome in the Affected and General Population. *Cancers*. 2023;15(14).
24. von Salomé J, Boonstra PS, Karimi M, Silander G, Stenmark-Askmal M, Gebre-Medhin S, et al. Genetic anticipation in Swedish Lynch syndrome families. *PLoS Genet*. 2017;13(10).
25. Porkka N, Lahtinen L, Ahtiainen M, Böhm JP, Kuopio T, Eldfors S, et al. Epidemiological, clinical and molecular characterization of Lynch-like syndrome: A population-based study. *Int J Cancer*. 2019;145(1):87-98.
26. Zhao S, Chen L, Zang Y, Liu W, Liu S, Teng F, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2022;150(1):7-17.
27. Khider H, Koual M, Nguyen-Xuan HT, Le Frère-Belda MA, Perkins G, Blons H, et al. Cáncer de endometrio en el síndrome de Lynch. *EMC - Ginecología-Obstetricia*. 2020;56(4):1-10.
28. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: Fundación SEOM; 2023. [Citado 2 de mayo de 2024] Recuperado a partir de: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?showall=1&showall=1>
29. Hachisuga T, Fukuda K, Iwasaka T, Hirakawa T, Kawarabayashi T, Tsuneyoshi M. Endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus in women younger than 50 years of age can be divided into two distinct clinical and pathologic entities based on anatomic location. *Cancer*. 2001;92(10):2578-84.

30. Win AK, Dowty JG, Antill YC, English DR, Baron JA, Young JP, et al. Body mass index in early adulthood and endometrial cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):899-905.
31. Walsh MD, Cummings MC, Buchanan DD, Dambacher WM, Arnold S, McKeone D, et al. Molecular, pathologic, and clinical features of early-onset endometrial cancer: Identifying presumptive lynch syndrome patients. *Clin Cancer Res.* 2008;14(6):1692-700.
32. Wang Y, Xue F, Broaddus RR, Tao X, Xie SS, Zhu Y. Clinicopathological features in endometrial carcinoma associated with Lynch syndrome in China. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(4):651-6.
33. Lindner AK, Schachtner G, Tulchiner G, Thurnher M, Untergasser G, Obrist P, et al. Lynch syndrome: Its impact on urothelial carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):1-21.
34. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med.* 2020;22(1):15-25.
35. Blanco-Engert R, Díaz Maag R, Gascón M, Delgado F, Rosenthal R, Weiner R. Complicaciones postoperatorias en cirugía laparoscópica del colon. *Cir Esp.* 2002;72(4):232-9.
36. Pastor DM, Schlom J. Immunology of Lynch Syndrome. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(8).

LEYENDA

Figuras

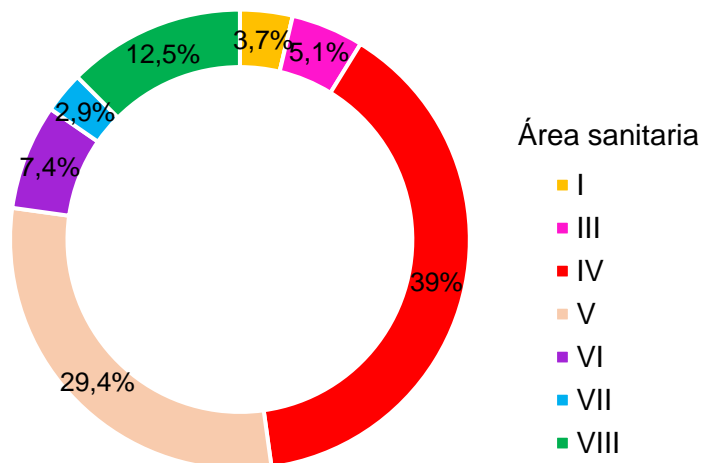


Figura 1. Distribución de los individuos de la muestra por área sanitaria de origen.

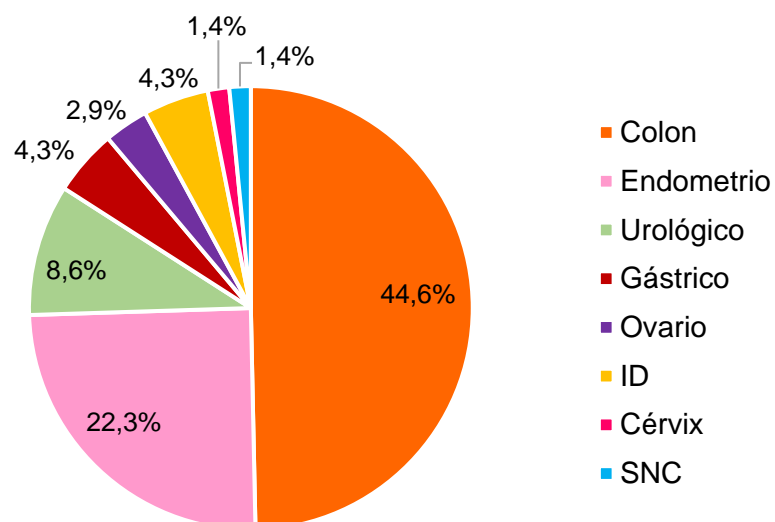


Figura 2. Distribución de los tumores presentados en los individuos de la muestra según su localización.

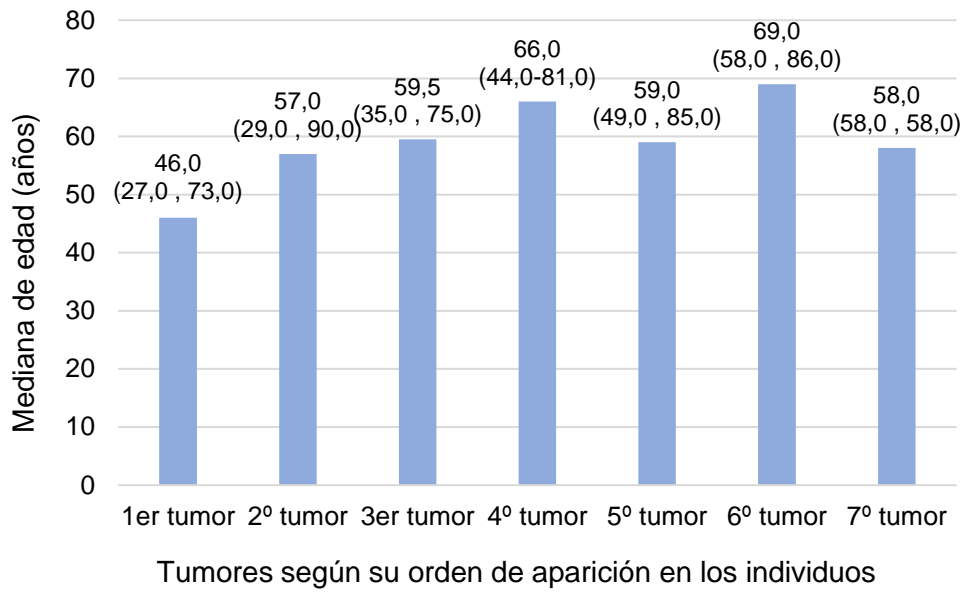


Figura 3. Medianas de edades de presentación de los tumores sucesivos en los individuos de la muestra.

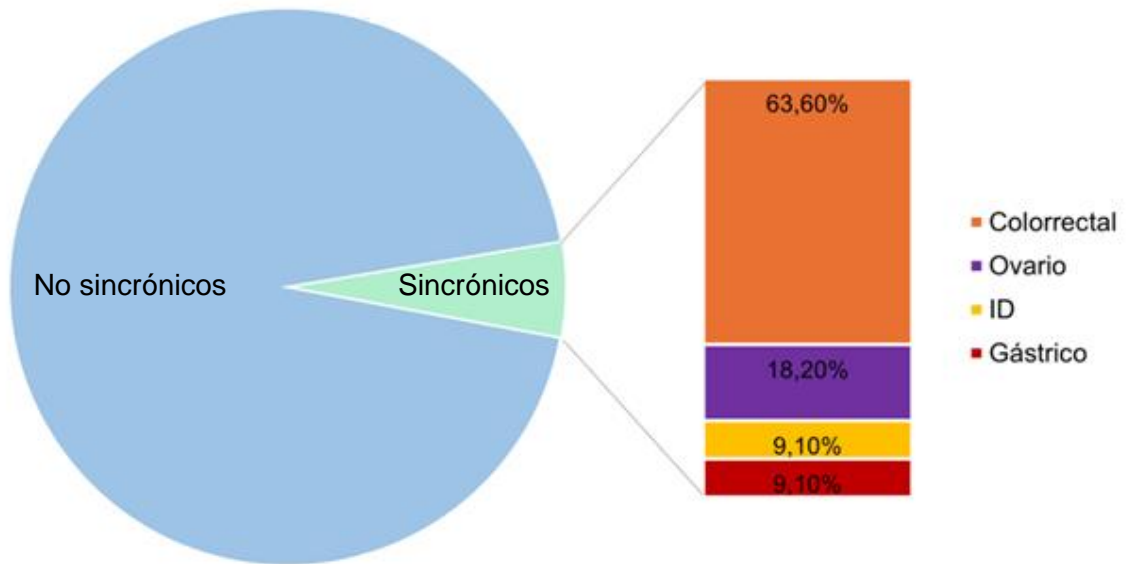


Figura 4. Frecuencia y distribución por localización de tumores sincrónicos.

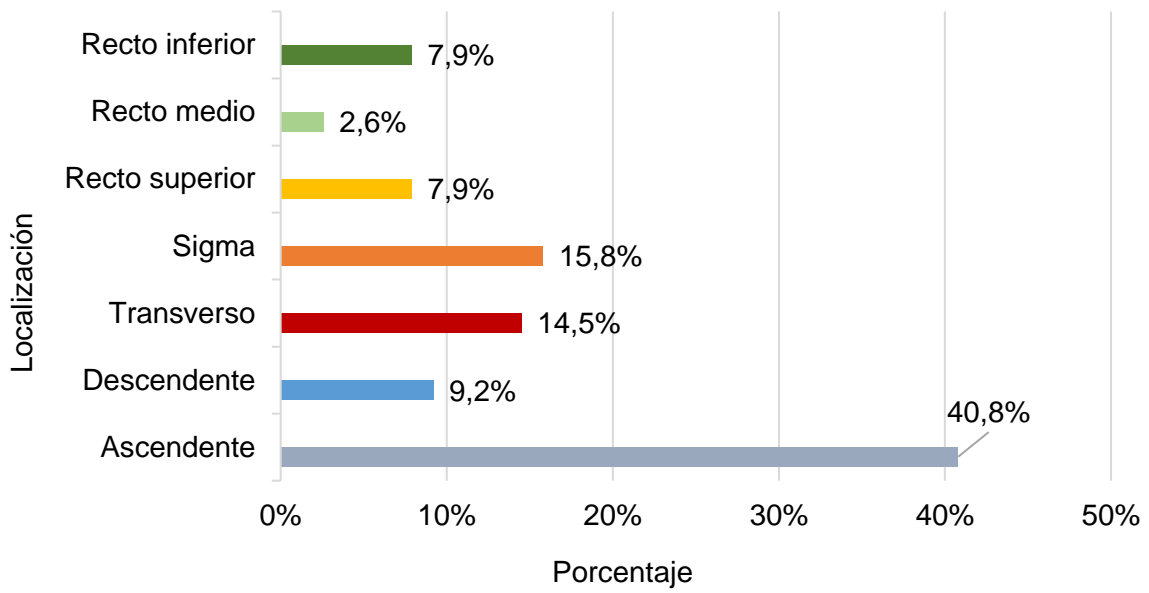


Figura 5. Distribución de tumores colorrectales según el segmento afectado.

Tablas

Tabla 1. Distribución de pacientes estudiados según su cumplimiento/no cumplimiento de criterios clínicos.

Total de pacientes	(n = 139)
Ámsterdam	
Sí	77 (55,4%)
No	62 (44,6%)
Bethesda	
Sí	74 (53,2%)
No	65 (46,8%)

Tabla 2. Frecuencias de las mutaciones genéticas identificadas en la muestra sobre el total de pacientes.

Mutaciones identificadas	(n = 139)
MLH1	27 (19,4%)
MSH2	74 (53,2%)
MSH6	31 (22,3%)
PMS2	7 (5,0%)
EPCAM	2 (1,4%)

Tabla 3. Distribución de las localizaciones de los tumores según su orden de aparición en los individuos de la muestra.

% por localización	1er tumor	2º tumor	3er tumor	4º tumor	5º tumor	6º tumor	7º tumor
Colorrectal	58,3	38,1	56,3	27,3	33,3	33,3	0
Endometrio	27,4	19,0	0	0	0	0	0
Gástrico	0	7,1	12,5	9,1	0	0	0
Ovario	2,4	4,8	0	0	0	0	0
Urológico	4,8	14,3	18,8	27,3	33,3	0	0
ID	0	4,8	0	9,1	16,7	66,7	0
Páncreas	1,2	0	0	0	0	0	0
Cérvix	2,4	0	0	0	0	0	0
SNC	0	4,8	0	0	0	0	0
Sebáceos	0	0	0	0	0	0	0
Mama	3,6	4,8	6,3	9,1	0	0	100
Otro	0	2,4	6,3	18,2	16,7	0	0

Tabla 4. Grado de diferenciación de los tumores colorrectales de la muestra.

Grado de diferenciación	
G0	21 (27,7%)
G1	23 (30,2%)
G2	20 (26,3%)
G3	12 (15,8%)

Tabla 5. Grado de diferenciación de los tumores endometriales de la muestra.

Grado de diferenciación	
G0	9 (29,0%)
G1	11 (35,5%)
G2	7 (22,6%)
G3	4 (12,9%)

ANEXOS

Anexo 1. Criterios de Ámsterdam y Bethesda para el diagnóstico de CCHNP.

Criterios de Ámsterdam I
1. 3 o más familiares con cáncer colorrectal confirmado histológicamente, uno de los cuales debe ser familiar de primer grado de los otros dos
2. Dos o más generaciones con cáncer colorrectal
3. Al menos uno de los casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años

Criterios de Ámsterdam II
1. 3 o más familiares con cualquier cáncer relacionado con el CCHNP (CCR, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) confirmado histológicamente, uno de los cuales debe ser familiar de primer grado de los otros dos
2. Dos o más generaciones con cáncer
3. Al menos uno de los casos de cáncer diagnosticado antes de los 50 años

Criterios de Bethesda revisados
1. Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años
2. Presencia de cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico, o de cáncer colorrectal y un tumor asociado a CCHNP*, independientemente de la edad
3. Cáncer colorrectal con histología de tumor de IMS-alta diagnosticado antes de los 60 años
4. Cáncer colorrectal y uno o más familiares de primer grado con un tumor asociado a CCHNP diagnosticado antes de los 50 años
5. Cáncer colorrectal y dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado a CCHNP independientemente de la edad de diagnóstico

**Tumores asociados a CCHNP: colorrectal, endometrial, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, SNC, adenomas sebáceos y queratoacantomas, y tumores del intestino delgado*

Anexo 2. Clasificación TNM y grado histológico de los tumores de colon y recto.

TUMOR PRIMARIO (T)

Tx	Tumor primario no determinado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial o invasión de la lámina propia
T1	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia
T3	Tumor que sobrepasa la muscular propia e invade los tejidos pericólicos
T4a	Tumor que sobrepasa la superficie del peritoneo visceral
T4b	El tumor invade directamente o se encuentra adherido a estructuras u órganos vecinos*

**La invasión directa de otros órganos (T4b) debe ser confirmada microscópicamente. La adhesión macroscópica a otros órganos se considera cT4b, pero si no se confirma histológicamente el estadio patológico será pT1-4a.*

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

Nx	Ganglios linfáticos no evaluados
N0	Ausencia de metástasis ganglionares
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos
N1c	Implantes tumorales en subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos no peritoneizados, sin evidencia de ganglio linfático residual
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinadas a un solo órgano o localización
M1b	Metástasis en más de un órgano o localización o diseminación peritoneal
M1c	Metástasis en el peritoneo, identificadas solas o con otras metástasis a nivel de los órganos

GRADO HISTOLÓGICO (G)

G0	Grado histológico no establecido
G1	Tumores bien diferenciados
G2	Tumores moderadamente diferenciados
G3	Tumores pobremente diferenciados

Anexo 3. TNM, clasificación FIGO y grado histológico para el cáncer de endometrio.

ESTADIO FIGO	Descripción FIGO	T (tumor)	N (ganglios linfáticos)	M (metástasis)
I	Tumor confinado al cuerpo del útero	T1	N0	M0
IA	No invasión del miometrio o inferior a la mitad	T1a	N0	M0
IB	Invasión del miometrio igual o superior a la mitad	T1b	N0	M0
II	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero	T2	N0	M0
III	Extensión local y/o regional del tumor	T3	N0-N1	M0
IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos	T3a	N0	M0
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial	T3b	N0	M0
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos	T1-T3	N1	M0
IIIC2	Ganglios para aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos	T1-T3	N1	M0
IVA	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto	T4	Cualquier N	M0
IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales	Cualquier T	Cualquier N	M1

GRADO HISTOLÓGICO (G)

G0	Grado histológico no establecido
G1	Tumores bien diferenciados
G2	Tumores moderadamente diferenciados
G3	Tumores pobremente diferenciados

Anexo 4. Clasificación Clavien Dindo para las complicaciones postquirúrgicas.

Clasificación Clavien Dindo	
I	Cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiera reintervención abierta ni endoscópica. Se considera el incluir el uso de soluciones hidroelectrolíticas, antieméticos, antipiréticos, analgésicos y fisioterapia. Incluye infección superficial tratada en la cama del paciente
II	Se requiere tratamiento farmacológico diferente a los anteriores. Uso de transfusiones sanguíneas o de hemoderivados y nutrición parenteral
III	Requiere reintervención quirúrgica endoscópica o radiológica
a	Sin anestesia general
b	Con anestesia general
IV	Complicaciones que amenazan la vida del paciente y requieren tratamiento en cuidados intermedios o intensivos
a	Disfunción orgánica única (incluyendo diálisis)
b	Disfunción orgánica múltiple
V	Muerte del paciente

Sufijo "d": se añade al grado en caso de que el paciente sufra alguna complicación al alta

Anexo 5. Documento de autorización del Comité de Ética de la 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 2024.006, titulado “Análisis del Síndrome de Lynch en la Población de Asturias: Características Clínicas, Diagnóstico y Estrategias de Prevención”. Investigador Principal Luis Joaquín García Flórez, Hospital Universitario Central de Asturias.


Alumna: Aida Yanes Monsalve

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 MARRÓN
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias