



**Cáncer colorrectal hereditario no polipósico:  
caracterización clínica y molecular, aplicación de  
modelos predictivos y evaluación del cumplimiento de las  
estrategias de seguimiento de los individuos de riesgo**

---

**CARMEN GUILLÉN PONCE  
TESIS DOCTORAL. OCTUBRE, 2009**

*A mis padres*

*A mis hermanas*

## AGRADECIMIENTOS

El profesor Alfredo Carrato Mena tiene la culpa de que esta tesis pueda ser defendida. A él debo gran parte de mi experiencia en Oncología y Consejo Genético. Me ha enseñado a tratar al paciente con humanidad y ha contribuido a mi formación como persona además de como médico.

El trabajo junto a mis compañeros del Grupo de Cáncer Hereditario y Consejo Genético de la Comunidad Valenciana ha sido muy enriquecedor. Lola Salas y Lola Cuevas son un ejemplo de organización, entrega y dedicación diarias.

Gracias a José Luis, Adela y Víctor por haberme dejado compartir una parte de vuestro conocimiento en esta materia.

Carmen y Catalina han contribuido de manera importantísima a la gestión y desarrollo de la Unidad de Consejo Genético del Hospital Universitario de Elche. Su buen hacer y su alegría cotidianas han hecho mucho más sencillo el esfuerzo en la elaboración de esta tesis doctoral.

Claudio Flores, Ana Royuela y Víctor Abaira me han ayudado con sus valiosos conocimientos de Estadística.

No puedo dejar de mencionar, entre mis más sinceros agradecimientos, a las personas estudiadas y a sus familiares.

Mi agradecimiento a Maria José, Georgina, Marino, Daniel, David y Alicia. Ellos saben por qué.

## **ÍNDICE**

## ÍNDICE

---

INTRODUCCIÓN .....	11
1. BASES BIOLÓGICAS DE LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER .....	12
1.1. Principios básicos de la estructura, función y regulación génica .....	12
1.1.1. Estructura y función de los genes .....	12
1.1.2. Regulación génica.....	17
1.2. Naturaleza y consecuencias de los principales tipos de mutaciones.....	18
1.2.1. Tipos de mutaciones .....	19
1.3. Correlaciones genotipo/fenotipo.....	22
1.4. Heterogeneidad genética y penetrancia.....	23
1.5. Principales patrones de transmisión genética .....	25
1.5.1. Mutaciones fundadoras .....	25
1.5.2. Mutaciones de novo.....	26
1.5.3. Herencia autosómica dominante .....	26
1.5.4. Herencia autosómica recesiva.....	28
1.5.5. Herencia ligada al X.....	28
1.5.6. Herencia mitocondrial.....	28
1.6. Bases moleculares de la susceptibilidad hereditaria al cáncer .....	29
1.6.1. Genes supresores y oncogenes .....	29
1.6.2. Mecanismos de reparación del ADN.....	31
1.6.3. El ciclo celular .....	34
2. MÉTODOS DE LABORATORIO PARA EL ESTUDIO MOLECULAR .....	34
2.1. Métodos de detección de mutaciones.....	35
2.1.1. La reacción en cadena de la polimerasa .....	35
2.1.2. La electroforesis del ADN .....	36
2.1.3. Métodos de detección de mutaciones conocidas.....	37
2.1.4. Métodos de detección de mutaciones desconocidas .....	38
2.1.5. Análisis funcional de mutaciones .....	38
2.1.6. Estudios indirectos del ADN .....	39
2.1.7. Otros métodos de estudio genético.....	40
2.2. Consideraciones prácticas del uso de los estudios genéticos en Oncología... 41	
2.2.1. Principios de un “buen” análisis genético .....	41
2.2.2. Interpretación de los resultados de un análisis genético.....	42
3. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER.....	44
3.1. La historia familiar de cáncer .....	44
3.2. Identificación de los síndromes hereditarios de cáncer .....	45
3.3. El proceso de asesoramiento genético .....	46
3.3.1. Asesoramiento genético antes del análisis molecular .....	47
3.3.2. Interpretación y discusión de los resultados del análisis molecular .....	47
3.3.3. Asesoramiento genético después del análisis molecular.....	48
3.4. Aspectos éticos, legales y sociales .....	48
3.4.1. Principios bioéticos.....	49
3.4.2. El consentimiento informado.....	50
3.4.3. La legislación .....	52
4. SÍNDROME DE CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO .....	52
4.1. Características genéticas.....	53

4.1.1.	Función y estructura de los genes reparadores de errores de emparejamiento de bases del ADN.....	53
4.1.2.	La inestabilidad de microsatélites.....	54
4.2.	Características clínicas.....	55
4.3.	Diagnóstico.....	56
4.3.1.	Criterios de Ámsterdam.....	56
4.3.2.	Criterios de Bethesda.....	57
4.3.3.	Características de los criterios de Ámsterdam y Bethesda modificados ...	59
4.3.4.	Modelos predictivos.....	61
4.3.5.	Estudio genético.....	63
4.4.	Medidas de reducción de riesgo de cáncer: Seguimiento.....	64
4.4.1.	Recomendaciones para la detección precoz de CCR.....	64
4.4.2.	Recomendaciones para la detección precoz de cáncer de endometrio.....	66
4.4.3.	Recomendaciones para la detección precoz de otras neoplasias.....	67
4.5.	Cirugías reductoras de riesgo.....	67
4.5.1.	Colectomía profiláctica.....	67
4.5.2.	Histerectomía profiláctica y salpingo-ooforectomía bilateral.....	68
JUSTIFICACIÓN	.....	70
OBJETIVOS	.....	73
MATERIAL	.....	76
1.	ÁMBITO DE ESTUDIO.....	76
2.	PERIODO DEL ESTUDIO.....	78
3.	SUJETOS DEL ESTUDIO.....	78
4.	VARIABLES ANALIZADAS.....	79
4.1.	Variables epidemiológicas y de filiación.....	79
4.2.	Variables clínico-patológicas.....	79
4.3.	Variables de la historia familiar.....	80
4.4.	Variables relativas al riesgo según los modelos predictivos.....	81
4.5.	Variables relacionadas con el análisis molecular.....	81
4.6.	Variables del cribado.....	82
5.	ESTUDIO MOLECULAR.....	84
5.1.	Estudio de la expresión de los genes MMR por inmunohistoquímica.....	84
5.2.	Estudio de la inestabilidad de microsatélites.....	84
5.3.	Estudio de los genes <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> y <i>MSH6</i> .....	85
5.3.1.	Estudio de mutaciones puntuales.....	86
5.3.2.	Estudio de grandes reordenamientos genómicos.....	86
6.	DEFINICIONES.....	88
MÉTODO	.....	91
1.	DESCRIPCIÓN.....	91
2.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	96
RESULTADOS	.....	99
1.	DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SERIE.....	99
1.1.	Características de los sujetos estudiados.....	99
2.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS.....	103
2.1.	Pacientes con cáncer colorrectal.....	103
2.1.1.	Edad de diagnóstico del cáncer colorrectal.....	103
2.1.2.	Localización del cáncer colorrectal.....	103
2.1.3.	Tipo histológico.....	104
2.1.4.	Estadificación TNM.....	105
2.1.5.	Tratamiento quirúrgico.....	105
2.1.6.	Tratamiento con quimioterapia.....	107
2.2.	Pacientes con cáncer de endometrio.....	107

2.3.	Pacientes con múltiples cánceres .....	108
2.4.	Individuos con adenomas cólicos.....	112
3.	CARACTERÍSTICAS DE LA HISTORIA FAMILIAR.....	113
3.1.	Criterios de diagnóstico clínico .....	113
3.2.	Características del árbol genealógico.....	113
3.3.	Características de los progenitores .....	116
4.	RESULTADOS DEL ESTUDIO MOLECULAR Y GENÉTICO .....	118
4.1.	Análisis de inestabilidad de microsatélites .....	118
4.2.	Análisis de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6 por inmunohistoquímica....	119
4.2.1.	Resultados de la combinación de los análisis de IMS e IHQ.....	120
4.3.	Análisis de mutaciones en los genes <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> y <i>MSH6</i> .....	121
4.3.1.	Rastreo de mutaciones puntuales.....	121
4.3.2.	Estudio de grandes reordenamientos genómicos.....	126
4.4.	Descripción de las características de los individuos con mutación.....	129
4.5.	Descripción de los individuos con criterios de Ámsterdam .....	133
4.5.1.	Criterios de Ámsterdam y alteración IMS y/o IHQ.....	133
4.5.2.	Criterios de Ámsterdam sin alteración IMS ni IHQ.....	137
4.6.	Descripción de los casos con mutación en el gen <i>MSH6</i> .....	141
5.	PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE PRESUNCIÓN PARA DETECTAR MUTACIONES EN LOS GENES <i>MMR</i> .....	142
5.1.	Eficacia diagnóstica y correlación de los parámetros clínico-patológicos y de la historia familiar .....	142
5.2.	Eficacia diagnóstica de la IMS e IHQ de las proteínas MMR.....	145
5.3.	Eficacia diagnóstica de la combinación de los criterios clínicos y los análisis de IMS e IHQ de las proteínas MMR .....	146
6.	MODELOS PREDICTIVOS.....	147
6.1.	Modelo predictivo PREMM <sub>1,2</sub> .....	147
6.1.1.	Descripción de las puntuaciones de PREMM <sub>1,2</sub> en la serie estudiada .....	147
6.1.2.	Descripción de las puntuaciones de PREMM <sub>1,2</sub> según la clasificación de riesgo de la serie estudiada.....	148
6.1.3.	Correlación de las puntuaciones de PREMM <sub>1,2</sub> con el hallazgo de mutaciones en los genes <i>MLH1</i> y <i>MSH2</i> .....	151
6.1.4.	Características de los individuos con PREMM <sub>1,2</sub> ≥20%.....	163
6.2.	Modelo predictivo MMRpro.....	165
6.2.1.	Descripción de las puntuaciones del modelo MMRpro para la predicción de mutaciones en la serie estudiada.....	165
6.2.2.	Descripción de las puntuaciones del modelo MMRpro para la predicción de mutaciones según la clasificación de riesgo de la serie estudiada .....	166
6.2.3.	Descripción de las puntuaciones del modelo MMRpro para la predicción de riesgo de cáncer colorrectal y de endometrio en la serie estudiada .....	166
6.2.4.	Correlación de las puntuaciones de MMRpro con el hallazgo de mutaciones en los genes <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> y <i>MSH6</i> .....	169
6.3.	Modelo predictivo Wijnen .....	171
6.3.1.	Descripción de las puntuaciones del modelo Wijnen para la predicción de mutaciones en la serie estudiada.....	171
6.3.2.	Correlación de las puntuaciones del modelo Wijnen con el hallazgo de mutaciones en los genes <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> y <i>MSH6</i> .....	171
6.4.	Comparación de los modelos PREMM <sub>1,2</sub> , MMRpro y Wijnen para predecir el riesgo de mutación en los genes <i>MLH1</i> y <i>MSH2</i> .....	173
6.5.	Combinación de los modelos PREMM <sub>1,2</sub> , MMRpro y Wijnen con la IMS y la IHQ para predecir el riesgo de mutación .....	174
7.	CARACTERÍSTICAS DE LOS INDIVIDUOS CON INDICACIÓN DE SEGUIMIENTO .....	176

7.1.	Descripción de las características de los individuos del cribado.....	176
7.2.	Características clínico-patológicas de los individuos del cribado .....	179
7.2.1.	Pacientes afectados de cáncer colorrectal al inicio del seguimiento.....	180
7.2.2.	Pacientes con cáncer de endometrio al inicio del seguimiento.....	184
7.2.3.	Pacientes con múltiples tumores al inicio del seguimiento .....	185
7.2.4.	Individuos con adenomas colónicos al inicio del seguimiento .....	188
7.2.5.	Individuos colectomizados previamente al inicio del cribado .....	188
7.2.6.	Mujeres histerectomizadas previamente al inicio del cribado .....	188
7.3.	Características de la historia familiar de los individuos del cribado .....	190
7.3.1.	Características del árbol genealógico de las familias del cribado .....	190
7.3.2.	Características de los progenitores en los individuos del cribado .....	191
7.4.	Resultados del análisis molecular en los individuos del cribado .....	194
7.4.1.	Análisis de la inestabilidad de microsatélites.....	194
7.4.2.	Análisis de las proteínas MMR por IHQ en los individuos del cribado.....	194
7.4.3.	Análisis de mutaciones en los genes MMR en los individuos del cribado	196
8.	ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES DE CRIBADO .....	197
8.1.	Tiempo y estado del seguimiento en los individuos del cribado .....	197
8.2.	Seguimiento colonoscópico .....	199
8.2.1.	Cumplimiento de las recomendaciones de cribado colonoscópico .....	199
8.2.2.	Cribado colonoscópico según la edad.....	201
8.2.3.	Cribado colonoscópico según el sexo.....	204
8.2.4.	Cumplimiento del cribado colonoscópico según el nivel de estudios .....	208
8.2.5.	Cumplimiento del cribado colonoscópico según la situación laboral .....	212
8.2.6.	Cumplimiento del cribado colonoscópico según el Servicio y Departamento de Salud de referencia .....	214
8.2.7.	Cumplimiento del cribado colonoscópico según los antecedentes personales de cáncer.....	217
8.2.8.	Cumplimiento del cribado colonoscópico en relación con los antecedentes familiares de cáncer .....	219
8.2.9.	Cumplimiento del cribado colonoscópico según el genotipo .....	224
8.2.10.	Variables que influyen en el cumplimiento del cribado colonoscópico ..	227
8.3.	Seguimiento ginecológico .....	231
8.3.1.	Cumplimiento de las recomendaciones de cribado ginecológico.....	231
8.3.2.	Cumplimiento del cribado ginecológico según la edad.....	233
8.3.3.	Cumplimiento del cribado ginecológico según el nivel de estudios .....	237
8.3.4.	Cumplimiento del cribado ginecológico según la situación laboral .....	239
8.3.5.	Cumplimiento del cribado ginecológico según el Servicio y el Departamento de Salud de referencia .....	242
8.3.6.	Cumplimiento del cribado ginecológico en relación con los antecedentes personales de cáncer.....	244
8.3.7.	Cumplimiento del cribado ginecológico en relación con los antecedentes familiares de cáncer .....	246
8.3.8.	Cumplimiento del cribado ginecológico según el genotipo .....	253
8.3.9.	Variables que influyen en la adhesión al cribado ginecológico .....	255
8.4.	Otros tipos de cribados .....	259
8.4.1.	Cribado del cáncer de estómago.....	259
8.4.2.	Cribado del cáncer de vías urinarias.....	272
9.	IMPACTO DE LAS RECOMENDACIONES DE CRIBADO.....	288
9.1.	Impacto del cribado colonoscópico .....	288
9.1.1.	Detección de adenomas colónicos.....	288
9.1.2.	Detección de cáncer colorrectal.....	290
9.2.	Impacto del cribado ginecológico .....	292



9.2.1.	Detección de cáncer de endometrio .....	292
9.2.2.	Detección de otras lesiones .....	293
9.3.	Impacto de otros tipos de cribados.....	294
9.3.1.	Detección de cáncer de estómago .....	294
9.3.2.	Detección de tumores urológicos .....	294
9.4.	Impacto de las cirugías profilácticas .....	294
DISCUSIÓN .....		302
1.	CARACTERÍSTICAS DE LOS INDIVIDUOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE CCHNP .....	302
1.1.	Incidencia, prevalencia y criterios clínicos .....	302
1.2.	Características epidemiológicas .....	304
1.3.	Características clínico-patológicas .....	306
1.4.	Características de la historia familiar .....	310
1.5.	Características moleculares y genéticas.....	310
2.	PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE PRESUNCIÓN .....	320
3.	MODELOS PREDICTIVOS.....	326
3.1.	Modelo PREMM <sub>1,2</sub> .....	327
3.2.	Modelo MMRpro.....	331
3.3.	Modelo Wijnen.....	334
3.4.	Comparación de los modelos PREMM <sub>1,2</sub> , MMRpro y Wijnen para predecir el riesgo de mutación en los genes <i>MLH1</i> y <i>MSH2</i> .....	335
4.	INDIVIDUOS DEL CRIBADO .....	338
4.1.	Selección y características epidemiológicas.....	338
4.2.	Características clínico-patológicas .....	340
4.3.	Características de la historia familiar .....	343
4.4.	Análisis molecular y genético .....	343
5.	ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES DE CRIBADO .....	344
5.1.	Seguimiento colonoscópico .....	345
5.2.	Seguimiento ginecológico .....	350
5.3.	Otros tipos de cribados .....	353
6.	IMPACTO DEL CRIBADO.....	354
CONCLUSIONES.....		362
BIBLIOGRAFÍA .....		368

## **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

---

Todos los cánceres se consideran genéticos porque se producen por alteraciones genéticas o mutaciones. El cáncer es un proceso de múltiples pasos en el que se requieren numerosas mutaciones para su desarrollo. Sólo una pequeña proporción de cánceres son hereditarios; el resto son esporádicos y se asocian a mutaciones somáticas adquiridas a lo largo de la vida del individuo. Así los portadores de mutaciones en línea germinal en un gen de susceptibilidad al cáncer nacen un paso más cerca de la tumorigénesis y están predispuestos a padecer cáncer a edades más tempranas y en múltiples localizaciones.

El progreso en los últimos años en esta importante área de investigación, ha contribuido al desarrollo de consultas de asesoramiento genético y al trabajo conjunto de manera obligada de los biólogos moleculares con los clínicos. Se ha evolucionado en la valoración de los aspectos psicosociales y éticos, y en el desarrollo de programas de prevención en el contexto genético. Los resultados de estos programas constituyen el fin último del consejo genético en cáncer.

El cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch es el síndrome hereditario más frecuente de cáncer colorrectal (CCR). Ocasiona aproximadamente el 2-3% de los casos de CCR<sup>1</sup>, y se asocia con mutaciones en los genes del sistema de reparación de errores del ácido desoxiribonucleico (*mismatch repair*, MMR), principalmente *MLH1* y *MSH2*, pero también *MSH6* y *PMS2*. A nivel molecular, los tumores con mutaciones en línea germinal en alguno de los genes MMR suelen mostrar inestabilidad de microsatélites (IMS) y pueden perder la expresión de la correspondiente proteína por inmunohistoquímica (IHQ)<sup>2</sup>. Los miembros de las familias con CCHNP tienen un incremento de la incidencia de CCR, frecuentemente a una edad temprana. Además tienen mayor riesgo de otros cánceres, incluidos los de endometrio, vías urinarias, ovarios, estómago, intestino delgado, cerebro, y glándulas sebáceas. La identificación precoz de los individuos con mutaciones en los genes

MMR es importante para optimizar el tratamiento médico<sup>3</sup>. Las guías internacionales aconsejan la realización de colonoscopia cada 1 ó 2 años, comparado con cada 10 años para la población general. El cribado de otros tumores también se recomienda, y para algunos individuos, las cirugías profilácticas, tales como la extirpación del colon y/o del útero y los ovarios.

## 1. BASES BIOLÓGICAS DE LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

El cáncer es un proceso con múltiples pasos que ocurre durante la división celular, y que conduce a la transformación progresiva de una célula normal en una maligna, la cual se convierte en inmortal y con capacidad invasora.

### 1.1. Principios básicos de la estructura, función y regulación génica

#### 1.1.1. Estructura y función de los genes

Las células de los mamíferos son eucariotas, lo que significa que la información genética está contenida en el núcleo celular. Esta información está organizada en cromosomas, que son estructuras compactas de ácido desoxiribonucleico (ADN) y proteínas estructurales. Cada cromosoma contiene cientos o miles de genes, que son unidades funcionales de ADN. Cada gen contiene la información necesaria para la síntesis de una proteína o una subunidad proteica. Un gen es la unidad funcional más pequeña de la información hereditaria<sup>4</sup>.

El conjunto de las secuencias de ADN de todos los cromosomas de una especie se denomina genoma. El genoma humano normal está compuesto de 23 pares de cromosomas: 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales (los cromosomas X e Y). Las mujeres tienen dos cromosomas X, mientras que los hombres tienen uno X y otro Y. Así, el genoma humano normal se representa como 46, XX (mujer) y 46, XY (hombre). Los dos cromosomas que componen cada par se denominan *cromosomas homólogos*.

El centrómero de un cromosoma es la región que separa los dos brazos. El brazo sobre centrómero, que es más corto es el brazo p, mientras que el más largo es el brazo q. Cada

brazo se divide en regiones y bandas, que se numeran de manera diferente en cada cromosoma.

La secuencia de ADN de un gen puede tener diferentes formas o variaciones en una población. La localización del gen en el cromosoma es el *locus*. Las formas variantes de un mismo gen se denominan *alelos*. Dado que una copia de cada pareja de cromosomas homólogos se hereda de cada progenitor, cada individuo tiene dos alelos para cada gen. Una excepción es la pareja de cromosomas XY en los hombres, que no son homólogos.

Durante la meiosis, los cromosomas se segregan, así que cada óvulo o espermatozoide porta sólo un alelo de cada par (segregación alélica). Cuando las dos células germinales se fusionan, la célula formada tendrá de nuevo dos copias para cada gen. Como sólo un alelo de cada progenitor se transmite a cada descendiente, la probabilidad de que un progenitor transmita a su descendencia cada alelo es del 50%.

Si la descendencia hereda dos alelos iguales, se considera *homocigoto* para ese alelo. Si los alelos son diferentes, el individuo será *heterocigoto* para ese gen. Una persona que es heterocigota se denomina a menudo *portador* porque es portadora de una copia de cada alelo. Si uno de los alelos se asocia a una enfermedad, el heterocigoto se puede considerar portador de una mutación. Los términos heterocigoto y portador de mutación se suelen intercambiar en la terminología del cáncer<sup>5</sup>.

Aunque el genoma humano contiene 2,9 billones de pares de bases, la mayoría del ADN no codifica para proteínas. Hay aproximadamente 30.000 genes en el genoma humano, que corresponden sólo al 30% del ADN genómico. Gran parte del ADN restante (extragenético) es muy repetitivo y se localiza en zonas de los cromosomas conocidas como regiones heterocromatínicas, que virtualmente no contienen genes. Aunque la función de la mayoría del ADN extragenético es desconocida, algunas secuencias se relacionan con la regulación de la expresión génica, y algunas pueden simplemente actuar como espaciadores entre genes o fragmentos de genes<sup>6</sup>.

La reciente secuenciación del genoma humano ha proporcionado un mayor conocimiento de su estructura y función, y permitirá mejorar la comprensión de las bases genéticas de la enfermedad.

El ADN está compuesto de azúcares desoxiribosa, grupos fosfato, y de cuatro bases nitrogenadas: adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). Dos de las bases, citosina y timina, son anillos de un único carbón nitrogenado y se denominan pirimidinas. Las otras dos bases, adenina y guanina, son anillos de un doble carbón-nitrogenado que se denominan purinas. Cada subunidad de ADN contiene millones de nucleótidos.

Watson y Crick describieron en 1953 que el ADN estaba compuesto por una doble hélice de dos cadenas de nucleótidos. Las dos cadenas se unen por puentes de hidrógeno entre pares de bases complementarias: adenina empareja solo con timina, y guanina sólo con citosina. Este emparejamiento origina la doble cadena del ADN, que se enrolla en el sentido de las agujas del reloj, dando la apariencia de una escalera circular, en la que los pares de bases forman los escalones y el azúcar y los grupos fosfato, los laterales. Las dos cadenas de nucleótidos tienen polaridades químicas opuestas: una cadena se extiende dirección 3' a 5' y la otra va de 5' a 3'.

Las cadenas de nucleótidos permiten el correcto almacenamiento, la recuperación y la transferencia de la información genética. Puesto que la adenina sólo empareja con la timina y la citosina sólo con la guanina, una cadena de doble hélice determina la secuencia de nucleótidos de la otra cadena. Las cadenas complementarias aseguran que las instrucciones codificadas en los pares de bases sean fielmente transmitidas, mientras el ADN se copia o se lee.

La *replicación del ADN* consiste en la rotura de los enlaces de hidrógeno entre las bases, dejando cada cadena desapareada. La replicación se produce en muchas localizaciones a lo largo de la cadena de ADN y de manera simultánea, lo que permite que se realice más rápidamente. La ADN polimerasa viaja a lo largo de la única cadena de ADN, añadiendo

nucleótidos al extremo 3' de la nueva cadena de ADN. Además de añadir nucleótidos, la ADN polimerasa también corrige los errores que se producen durante la replicación, lo que incrementa la seguridad de este procedimiento. Cuando la replicación es completa, se forma una nueva doble hélice de ADN idéntica a la original.

En la creación de una proteína a partir de un gen intervienen la *transcripción del ADN* en ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y la *traducción* del ARNm en proteína. El ácido ribonucleico (ARN) es similar al ADN, excepto en su azúcar que es ribosa (en lugar de desoxiribosa). También, en lugar de la base nitrogenada timina (T), el ARN tiene una base homóloga, uracilo (U), que empareja con adenina.

La enzima ARN polimerasa inicia la transcripción (la copia de una cadena de ADN en ARN) por la unión a un *promotor*, que es un segmento de ADN al comienzo de un gen. La polimerasa genera una copia complementaria de una cadena de ADN, que incluye exones e intrones. Cuando la polimerasa alcanza el sitio de terminación, se desprende de la molécula de ADN. Después de que el ARNm se ha transcrito, se añade una cola 3' poli(A). Los intrones se eliminan de la nueva molécula de ARN recién sintetizada, y los exones se unen entre sí para formar un transcrito maduro de ARNm.

El ARNm viaja entonces a los ribosomas en el citoplasma celular donde se traduce en una proteína. El ARN de transferencia (ARNt) es una cadena de ARN en forma de trébol que convierte el código de los ácidos nucleicos de ARNm en aminoácidos. ARNt tiene un sitio de unión a aminoácidos y un anticodón con tres nucleótidos. El anticodón se une a su codón complementario del ARNm, que codifica para un aminoácido específico que porta el ARNt. El ribosoma cataliza la transferencia del aminoácido desde el ARNt a la cadena creciente de polipéptidos codificada en el ARNm.

En los organismos eucariotas, no todo el ADN contenido en un gen codifica para una proteína. Las regiones codificantes de un gen son los *exones*. Los exones están separados por regiones no codificantes llamadas *intrones*.

La transcripción comienza cuando una ARN polimerasa se une al promotor. El ARNm se sintetiza en la dirección 5' a 3'. La transcripción continúa a lo largo de los intrones y de los exones hasta que se produce una señal de parada. El *procesamiento del ARNm* ocurre una vez que el ARNm se ha transcrito desde el ADN, antes de abandonar el núcleo. Los intrones se escinden y el transcrito maduro sólo contiene exones. Algunos genes contienen sitios de unión alternativos (*alternate splice sites*), lo que permite que un mismo transcrito procedente de un mismo gen sea unido de diferentes maneras para originar distintos productos proteicos. Posteriormente, el transcrito de ARNm entra en el citoplasma y se traduce en una proteína.

El orden de los nucleótidos en un gen determina la secuencia de aminoácidos de la proteína. La traducción de una secuencia de nucleótidos de ADN a proteína depende de un código de tripletes de nucleótidos. Cada triplete de nucleótidos, denominado *codón*, codifica para un único aminoácido. Con un código de tripletes y cuatro bases de nucleótidos, se dispone de 64 ( $4^3$ ) posibles codones para codificar los 20 aminoácidos que existen. En cualquier caso, el código genético es redundante.

Algunos codones tienen funciones especiales. El codón AUG que codifica para el aminoácido metionina comienza la traducción de cada proteína. Hay tres codones de parada (*stop codons*) (UAA, UGA, y UAG) que terminan la traducción proteica. Los 19 aminoácidos restantes están codificados por 60 codones. En cualquier caso, la mayoría de los aminoácidos se codifican por más de un codón. Sin embargo, cada codón sólo codifica para un aminoácido único.

Una vez que comienza la traducción por el codón de comienzo, la secuencia proteica está codificada en orden, sin espacios de separación entre codones, lo que se denomina patrón de lectura, que origina una secuencia de aminoácidos específica y una proteína específica.

La mayoría de los genes se transcriben sólo en tejidos específicos y en momentos concretos en el tiempo. En la mayoría de las células, sólo una pequeña proporción de genes se transcriben activamente. Así, en un individuo, todas las células (excepto las germinales) tienen



el mismo ADN, pero cada tipo celular origina diferentes productos proteicos. La transcripción requiere de la interacción de más de 50 proteínas, incluidos factores de transcripción, que se unen a la ARN polimerasa y a secuencias específicas de ADN en la región promotora, tales como la caja TATA.

### 1.1.2. Regulación génica

La *regulación de la expresión génica* se realiza por proteínas que se unen a regiones control situadas cerca de los promotores, y que funcionan como activadores o represores de genes. Estas proteínas son, a su vez, productos de genes y funcionan como factores de transcripción. Algunos genes incluyen secuencias de ADN denominadas *enhancers*, que incrementan los niveles de transcripción del gen incluso aunque estén localizados a cientos de pares de bases de éste. Otras secuencias de ADN, denominadas silenciadores, reprimen la transcripción<sup>8</sup>.

Las mutaciones en secuencias *enhancers*, silenciadoras o en los promotores, al igual que las mutaciones en las regiones codificantes de los genes, pueden originar un fallo en la expresión genética y producir enfermedad.

Otro nivel de control es mediante la alteración (aumentando o descendiendo) de la estabilidad del ARNm. La inhibición o potenciación de la degradación del ARNm conduce a un nivel de expresión diferente de la proteína correspondiente.

Recientemente, se ha descubierto que la expresión génica depende del progenitor que contribuye con cada alelo; este proceso se denomina *imprinting*. Así, para el desarrollo normal se requiere la herencia de algunos genes, maternos o paternos. Además, la expresión fenotípica de algunos de ellos depende de que la transmisión haya sido materna o paterna.

Los cambios genéticos relacionados con el *imprinting* pueden originar un incremento o un descenso de la actividad del gen. Algunos estudios han sugerido que el *imprinting* está causado por diferencias en la metilación de residuos citosina del genoma paterno. Los residuos citosina hipermetilados se asocian con una inactivación de la transcripción del ADN<sup>9</sup>.

## 1.2. Naturaleza y consecuencias de los principales tipos de mutaciones

Una mutación es cualquier cambio en la secuencia normal de pares de bases del ADN. Las mutaciones pueden ser silentes, especialmente si ocurren en intrones o en otras regiones no codificantes del ADN. Algunos cambios de pares de bases en la región codificante también son silentes y pueden no alterar ningún aminoácido, puesto que el código genético es redundante. Las mutaciones pueden ser cambios de un solo par de bases, denominadas mutaciones puntuales, o pueden afectar a grandes segmentos del ADN por deleciones, inserciones o translocaciones.

Técnicamente, cualquier cambio en la secuencia del ADN normal, incluso un cambio que no afecte a la estructura ni a la función proteica, es una mutación. El término *mutación*, sin embargo, comúnmente se utiliza para referirse a cambios en la secuencia de ADN que afectan a la función proteica. Una mutación asociada a enfermedad es un cambio en la secuencia del ADN que altere o destruya la función de una proteína, causando enfermedad o predisponiendo a ésta.

Todos los cánceres se producen por mutaciones; la mayoría se acumulan a lo largo de la vida del individuo, aunque otras pueden ser heredadas. Las *mutaciones germinales* ocurren, o están presentes, en el óvulo o en el espermatozoide (células germinales) de los padres. Los individuos portadores de mutaciones germinales de predisposición al cáncer nacen con estos alelos mutados en cada célula. Los cambios genéticos adicionales en una determinada célula incrementarán el riesgo de cáncer. Este proceso explica que en los portadores de una mutación germinal el cáncer ocurra a una edad más precoz y en múltiples localizaciones.

Las mutaciones somáticas, por definición, se originan en las células somáticas (del cuerpo) y, por tanto, no son heredadas. Estas mutaciones adquiridas durante la vida del individuo también pueden potenciar la carcinogénesis y son la causa de la mayoría de los cánceres humanos.

Todos los tumores son clonales, lo que significa que se originan desde una única célula. Cada célula, cuando se divide, genera dos nuevas células idénticas. Si una célula adquiere una mutación, ésta se transmite a sus células hijas durante la división mitótica. Las células con ciertos tipos de mutaciones tienden a proliferar más que las normales, y son sensibles a nuevas mutaciones. Cuando una célula adquiere suficientes mutaciones para convertirse en cancerosa, forma un tumor en el que todas sus células derivan de una única célula transformada<sup>10</sup>.

### 1.2.1. Tipos de mutaciones

---

Las mutaciones en el ADN pueden ser silentes o asociarse a enfermedad. Las mutaciones asociadas a enfermedad alteran la función o producción proteica. Las mutaciones en la región codificante de un gen frecuentemente ocasionan la terminación prematura de la síntesis proteica, lo que origina una proteína acortada o truncada que no es funcionante.

Además, las mutaciones en las regiones no codificantes de los genes, tales como el promotor, *enhancer*, y en los silenciadores, pueden resultar en aumento o descenso de la síntesis de proteínas, o en la completa ausencia de las mismas.

#### Polimorfismos

Un polimorfismo es un locus en que dos o más alelos tienen una frecuencia superior al 1% en la población. Aunque el término *polimorfismo* comúnmente se asigna a cambios benignos en la secuencia del ADN que no afectan a la función ni a la producción de proteína, se trata de variantes benignas que no impactan en el fenotipo. Típicamente, los polimorfismos ocurren cuando hay una sustitución o mutación en la región codificante, pero el codón resultante codifica para el mismo aminoácido (debido a la redundancia del genoma). Algunas veces un polimorfismo puede resultar en un cambio de aminoácido pero sin modificación de la función de la proteína. También existen polimorfismos en las regiones no-codificantes (por ejemplo, en un intrón), y en cualquier caso, no afectan a la traducción. Los polimorfismos de un solo

nucleótido (SNPs) son variaciones de una sola base que se encuentran a lo largo del genoma. Algunos polimorfismos se han asociado a diferencias en el metabolismo o en la respuesta a fármacos.

### Mutaciones puntuales

Las mutaciones puntuales, que alteran un solo par de bases, pueden tener efectos variables en las proteínas.

- Una *mutación missense* es la sustitución de un nucleótido por otro diferente que resulta en el cambio de un aminoácido. Dependiendo de cuál sea el cambio, puede verse afectada o no la estructura y/o la función de la proteína. Las mutaciones missense que no afectan a la conformación proteica o a la función se suelen considerar polimorfismos benignos. El impacto de una mutación missense depende del aminoácido que varía y de la secuencia proteica que resulta. Si el aminoácido es una parte crucial de la estructura o del sitio catalítico de una enzima, la proteína resultante puede no funcionar y causar enfermedad. En la práctica, con frecuencia, una mutación missense es difícil de interpretar como benigna o deletérea.
- Una *mutación nonsense* ocurre cuando la sustitución de un par de bases origina un codón de parada, que detiene la traducción de la proteína. El resultado es una proteína truncada y habitualmente no funcionante.
- Una *mutación frameshift*, originada por la adición o pérdida de uno o varios nucleótidos, altera los codones subsiguientes (al menos que la inserción o deleción sea múltiplo de tres nucleótidos). Suele cambiar la secuencia de aminoácidos y generalmente se produce un codón de parada prematuro.

### Mutaciones en los lugares de unión (splice-site mutations)

Las mutaciones en los lugares de unión (*splice-site*) ocurren en las regiones no codificantes adyacentes a exones y pueden tener efectos profundos en la proteína resultante y originar

enfermedad. Antes de que el ARNm abandone el núcleo, éste se procesa para eliminar los intrones y se enlazan los exones por el *splicing*. El *splicing* está controlado por secuencias intrónicas específicas, llamadas *splice donor* y *splice acceptor*, que flanquean los exones. La escisión requiere de un GT en el *splice donor* 5' (GU en ARN) y de un AG en el 3' del *splice acceptor*. Las mutaciones en estas secuencias pueden producir la pérdida de exones enteros durante el procesamiento del ARNm, lo que puede resultar en la producción de proteínas anormales. Igualmente, cuando ocurre una mutación en un splice-site, la escisión puede ocurrir en un lugar alternativo, habitualmente localizado dentro del siguiente exón, que se denomina *cryptic splice site* y puede resultar en una delección parcial de un exón o en la inclusión de parte de un intrón.

### Translocaciones

Las translocaciones ocurren cuando se rompen segmentos de un cromosoma y se fusionan con otro cromosoma diferente. Cuando no hay pérdida de material genético se denomina translocación balanceada. Sin embargo, la pérdida de material genético o la disrupción por la rotura puede causar disfunción del gen o enfermedad.

En el proceso de la tumorigénesis, se han encontrado muchas translocaciones importantes. Un ejemplo es el cromosoma Filadelfia, que resulta de la translocación entre los cromosomas 9 y 22, y que se encuentra en la mayoría de los casos de leucemia mieloide crónica. El protooncogén *abl*, se traslada desde su posición normal en 9q a 22q, alterando su producto proteico y ocasionando cáncer. Otro ejemplo es el linfoma de Burkitt, en el que el protooncogén *myc* se transloca desde 8q a 14q, cerca del loci de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas<sup>11</sup>.

### Otros tipos de anomalías cromosómicas

Además de las translocaciones, las *grandes delecciones o inserciones* en un cromosoma o gen pueden producir enfermedad. Las delecciones pueden ocurrir durante la mitosis, o durante la formación de los gametos en la meiosis durante el proceso de recombinación de los

cromosomas. Durante la recombinación, los cromosomas homólogos intercambian información genética.

Las *duplicaciones o deleciones de genes* pueden ocasionar enfermedad si el gen es “sensible a la dosis”, lo que significa que tanto la presencia de mucho como la presencia de poco producto proteico generarían enfermedad. Por ejemplo, en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, que predispone a tumores de Wilms, en una minoría de los pacientes hay tres copias del gen *IGF2* (dos del padre y una de la madre) lo que determina la enfermedad.

Las *inversiones* son otro tipo de mutación que ocurre cuando hay dos roturas en un cromosoma, seguidas de una re inserción del segmento del cromosoma en orden reverso.

Los *transposomas* son elementos móviles que son capaces de replicarse o insertarse por sí solos en otras localizaciones en los cromosomas. Si la inserción de un transposoma causa una mutación frameshift puede originar enfermedad.

### 1.3. Correlaciones genotipo/fenotipo

---

La composición genética de una persona es el *genotipo*. Las manifestaciones fisiológicas o de enfermedad constituyen el *fenotipo*.

Las diferentes mutaciones en el mismo gen pueden resultar en distintos fenotipos. Un buen ejemplo es el protooncogén *RET*: mutaciones activantes (ganancia de función) en línea germinal de *RET* producen la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2. Dependiendo de la localización de la mutación, la enfermedad se manifiesta en uno de estos tres subtipos clínicos: MEN 2A, MEN 2B, o carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC). Por ejemplo, mutaciones en los exones 10 y 11 pueden expresarse como FMTC o MEN 2A (caracterizado por carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, y enfermedad paratiroidea). FMTC se produce por mutaciones específicas en los exones 13, 14 o 15, y el MEN 2B por mutaciones en los exones 15 y 16. Este último se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides,

feocromocitoma y anomalías congénitas. Igualmente, se sabe que distintas mutaciones en el mismo gen tienen diferentes grados de penetrancia<sup>12</sup>.

Otros ejemplos de correlación genotipo/fenotipo se encuentran en el síndrome de von Hippel-Lindau y en la poliposis adenomatosa familiar (PAF). En el síndrome de von Hippel-Lindau, mutaciones *missense* en el gen *VHL* predisponen a padecer feocromocitoma, mientras que las mutaciones que originan una proteína truncada, no. En la PAF, la posición de la mutación en el gen *APC* también se relaciona con el fenotipo; así las formas atenuadas se producen por mutaciones en las posiciones 78 y 157 o del COOH-terminal al codón 1920, y las mutaciones entre las posiciones 413 y 1387 originan hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina.

#### 1.4. Heterogeneidad genética y penetrancia

Muchos síndromes de susceptibilidad al cáncer son genéticamente heterogéneos, lo que significa que diferentes mutaciones pueden expresar el mismo fenotipo. Estas mutaciones se pueden localizar en el mismo gen (*heterogeneidad alélica*) o en diferentes genes (*heterogeneidad de locus*). Por ejemplo, se han descrito más de 1.200 mutaciones germinales en el gen *BRCA1* en el cromosoma 17 y más de 1.300 mutaciones germinales en el gen *BRCA2* en el cromosoma 13 que se asocian al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

La heterogeneidad genética se asocia a muchos síndromes hereditarios de cáncer y tiene implicaciones para los estudios genéticos. En muchos síndromes, incluidos el de cáncer colorrectal hereditario no polipósico y el de mama y ovario hereditario, sólo se conocen algunos de los principales genes que originan el cáncer hereditario. La presencia de genes que no se han descubierto complica la interpretación del resultado negativo de un estudio genético porque se plantea la posibilidad de que existan mutaciones en otros genes que todavía no se hayan descubierto.

El término de *frecuencia de portadores* se utiliza habitualmente para describir la prevalencia en una población de individuos que son heterocigotos para mutaciones germinales

en un gen específico. Un portador de un gen de susceptibilidad para una enfermedad ha heredado una copia de un alelo mutado y una copia de un alelo normal. El portador de una mutación es un heterocigoto, porque hay dos alelos en el locus, uno con una mutación germinal y otro normal.

En la genética clásica mendeliana, si un individuo porta un alelo dominante, el rasgo se expresará. Sin embargo, si todos los portadores de un cierto alelo dominante no expresan el rasgo, se considera que el gen tiene una penetrancia inferior al 100%, lo que se denomina *penetrancia incompleta*.

Los individuos que tienen el genotipo de la enfermedad, pero que no expresan el fenotipo, son capaces de transmitir el alelo mutado a su descendencia. Los individuos que necesariamente portan un gen no-funcionante porque tienen hijos y padres afectados por la enfermedad se denominan *portadores obligados*. Por ejemplo, la penetrancia del retinoblastoma hereditario es del 90%, por lo que habrá un 10% de portadores del genotipo alterado que no tengan retinoblastoma.

La penetrancia habitualmente se relaciona con la edad, lo que significa que el rasgo o la enfermedad no se manifiestan en la mayoría de los portadores al nacer, sin embargo, la expresión se incrementa con la edad. Por ejemplo, las mutaciones germinales en los genes *MMR* en el CCHNP tienen penetrancia incompleta. Así, no todos los individuos portadores de mutaciones en estos genes desarrollarán CCR u otros tumores asociados. El riesgo de desarrollar cáncer se incrementa con la edad, pero hasta aproximadamente un 20% de los portadores no desarrollarán CCR en toda su vida.

Por el momento no es posible predecir qué portadores de un alelo particular de predisposición con penetrancia incompleta desarrollarán la enfermedad. Sin embargo, se sabe que ciertos factores incrementan o disminuyen la penetrancia del alelo alterado; por ejemplo, los *genes modificadores*, que afectan a la expresión de algunos alelos, y los genes de respuesta al daño en el ADN, que reconocen y reparan el daño genético.



También pueden afectar a la penetrancia factores no genéticos, tales como la exposición a carcinógenos. Por ejemplo, el consumo de tabaco predispone a múltiples tipos de cáncer, sin embargo, no todos los fumadores desarrollan esta enfermedad, lo que sugiere una interacción entre los carcinógenos del tabaco y un genoma predispuesto.

Los factores hormonales y reproductivos influyen en la penetrancia de ciertas enfermedades. Por ejemplo, los cánceres de mama y de ovario son más probables en mujeres que han tenido una menarquia temprana, una menopausia más tardía, y el primer hijo después de los 30 años o nulíparas.

Por otra parte, aunque una enfermedad tenga una penetrancia completa, no todos los individuos que la tengan se manifestarán de la misma manera, incluso en la misma familia. La neurofibromatosis es un ejemplo de enfermedad con expresión variable de neurofibromas, de manchas café con leche, tumores cerebrales, etc.

La penetrancia y la expresión variable son dos fenómenos distintos. La penetrancia es todo o nada: los individuos con la alteración genética muestran algún signo de la enfermedad o no. La expresión variable se refiere al grado en que la persona está afectada.

Las causas de la expresión variable son desconocidas; podría deberse a la misma mutación, a genes modificadores, a factores ambientales, e incluso a la casualidad.

## 1.5. Principales patrones de transmisión genética

### 1.5.1. Mutaciones fundadoras

Algunas poblaciones tienen mayor prevalencia de alelos asociados a enfermedades específicas. Este fenómeno se puede explicar por el *efecto fundador*, que ocurre en poblaciones que han estado geográfica o reproductivamente aisladas. El efecto fundador se produce cuando, en una población relativamente pequeña, un individuo (fundador) porta o desarrolla una mutación germinal. Las sucesivas generaciones de esta población tendrán mayor frecuencia de dicha mutación con respecto a la población original, por el aislamiento reproductivo. Por ejemplo, los judíos ashkenazis (descendientes del este o centro de Europa)

vivieron en comunidades separadas durante cientos de años. Mutaciones que portaban las primeras generaciones de estos judíos tienen mayor frecuencia en esta población que en el resto. Por ejemplo, la mutación 185delAG en el gen BRCA1, que origina el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario está en un 1% de los judíos ashkenazi<sup>13</sup>.

### 1.5.2. Mutaciones de novo

Una mutación de novo es una mutación nueva que se produce en una célula germinal y que se transmite a la descendencia. El fenotipo de la mutación estará presente en la descendencia, y no afectará al individuo en el que ocurrió. Las mutaciones germinales se consideran de novo cuando la mutación no se detecta en las células somáticas de ninguno de sus progenitores.

En algunos síndromes hereditarios de susceptibilidad al cáncer son frecuentes las mutaciones de novo; éste es el caso del retinoblastoma hereditario (aproximadamente el 50% de los casos), la PAF (aproximadamente el 30% de los casos), la neurofibromatosis tipo 1 (el 50% de los casos), y el MEN 2B (aproximadamente el 50% de los casos). Los individuos afectados habitualmente no tienen historia familiar de la enfermedad. El mosaicismo también se debería considerar ante la sospecha de mutaciones de novo.

### 1.5.3. Herencia autosómica dominante

Muchos síndromes de susceptibilidad hereditaria al cáncer siguen una herencia autosómica dominante. Según este patrón de herencia, se requiere una sola copia de un alelo para que se exprese un rasgo particular (fenotipo).

En la herencia autosómica dominante, los genes afectados se localizan en los autosomas, en lugar de localizarse en los cromosomas sexuales. Hombres y mujeres pueden verse afectados por igual y transmitir estos genes. Dado que cada descendiente recibe uno de los dos alelos de cada progenitor, hay un 50% de posibilidades de que un progenitor con un alelo autosómico dominante (heterocigoto en ese locus) pase ese alelo a su descendencia. La herencia autosómica dominante se conoce como “vertical”, porque múltiples generaciones

expresan el rasgo o la característica, sin saltos generacionales (asumiendo que la penetrancia del rasgo fuera completa).

La mayoría de los síndromes hereditarios de cáncer tienen herencia autosómica dominante. Sin embargo, los individuos que heredan genes de susceptibilidad al cáncer heredan una predisposición a padecerlo, no el cáncer en sí. Algunos portadores de mutación no desarrollan cáncer, lo que indica que los genes alterados tienen una penetrancia incompleta. Se requiere una mutación somática en el segundo alelo para que se desarrolle la neoplasia.

En enfermedades muy prevalentes, tales como el cáncer de mama y el de colon, las familias pueden verse afectadas tanto por formas esporádicas como por formas hereditarias de cáncer. Por ejemplo, aproximadamente 1 de cada 13 mujeres españolas desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida, y la gran mayoría serán esporádicos. Una forma esporádica de cáncer puede suceder en familias con un síndrome hereditario de cáncer. Estos individuos se denominan *fenocopias*, porque su fenotipo es similar al de los afectados por una mutación germinal pero su genotipo es diferente<sup>14</sup>.

Múltiples síndromes hereditarios de cáncer tienen un patrón de herencia autosómico dominante. En algunos de estos síndromes tales como el CCHNP o en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, el cáncer es la primera manifestación. Sin embargo, en otros síndromes, como en el de Cowden, el cáncer se desarrolla como parte de una enfermedad multisistémica con manifestaciones no-malignas y/o el desarrollo de otras anomalías.

Los síndromes hereditarios de cáncer ocasionan aproximadamente el 5-10% de todas las neoplasias. Sin embargo, el número absoluto de casos de cáncer hereditario es sustancial dado que ésta es una enfermedad común.

#### 1.5.4. Herencia autosómica recesiva

En la herencia autosómica recesiva, se requieren dos copias de un alelo recesivo para que se exprese el rasgo. Los portadores de un alelo de la enfermedad no desarrollarán la misma, y varias generaciones pueden no verse afectadas. Como en la herencia autosómica dominante, tanto mujeres como hombres se afectan por igual, si ambos progenitores son portadores de una copia del alelo recesivo, uno de cada cuatro descendientes, como media, expresará la enfermedad. A menudo se encuentra consanguinidad cuando aparecen enfermedades con patrón de herencia recesivo, ya que la probabilidad que haya dos portadores de un gen recesivo de baja frecuencia en la población general, aumenta si se trata de familiares.

Los síndromes hereditarios de cáncer raramente tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, aunque se han identificado algunos, como la ataxia telangiectasia, el síndrome de Bloom, el xeroderma pigmentosum y la anemia de Fanconi, que se ajustan a este patrón.

#### 1.5.5. Herencia ligada al X

En la herencia ligada al X, el gen interesado se encuentra en el cromosoma X, no en un autosoma. Dado que las mujeres tienen dos cromosomas X, típicamente necesitan dos copias del alelo recesivo de la enfermedad para expresar el fenotipo. Las mujeres que tienen un alelo mutado son portadoras y raramente expresarán el fenotipo de la enfermedad.

Los hombres están afectados con más frecuencia porque sólo tienen un cromosoma X, y el alelo mutado expresa el fenotipo de la enfermedad. Todos los hombres que heredan una copia anormal del cromosoma X se ven afectados por la enfermedad si su penetrancia es del 100%.

#### 1.5.6. Herencia mitocondrial

Aunque la mayoría de las enfermedades genéticas se deben a alteraciones en el genoma nuclear, un pequeño número se producen por defectos en el genoma mitocondrial. La mitocondria es responsable de producir la energía que la célula necesita. Cada célula contiene cientos de mitocondrias en su citoplasma. La mitocondria contiene su propio ADN (ADNmt), aunque la mayoría de las proteínas mitocondriales se sintetizan en el núcleo. Los

espermatozoides contienen unas pocas moléculas de ADNmt, aunque no se transmite a la descendencia. Si una madre tiene una enfermedad mitocondrial, típicamente todos sus hijos heredarán la anomalía mitocondrial, y todos estarán afectados (aunque el nivel de expresión puede ser variable). Al contrario que el ADN nuclear, el mitocondrial no contiene intrones. La tasa de mutaciones del ADNmt es aproximadamente 10 veces superior a la del nuclear, pero no se han descrito síndromes hereditarios de cáncer con herencia mitocondrial.

## 1.6. Bases moleculares de la susceptibilidad hereditaria al cáncer

### 1.6.1. Genes supresores y oncogenes

Hay dos clases de genes implicados en la transformación maligna de las células tumorales: los *genes supresores*, con pérdida recesiva de función (ambos alelos están generalmente mutados) y los *oncogenes*, con ganancia dominante de función (suele estar mutado un alelo). Las mutaciones en los genes de predisposición al cáncer de cualquiera de estas dos clases pueden ser adquiridas o heredadas.

#### Los genes supresores

Los genes supresores de tumor y los oncogenes actúan regulando el crecimiento y la división celular. Los productos proteicos de los genes supresores habitualmente inhiben el crecimiento celular por una amplia variedad de mecanismos, tales como impedir la división o promover la muerte celular. Cuando ambas copias de un gen están alteradas, la célula puede dividirse sin control y convertirse en tumoral. Los oncogenes normalmente aceleran el crecimiento y la división celular. Una mutación activante en uno de los alelos de un oncogen conduce a la división celular incontrolada y al cáncer.

Los genes que responden al daño del ADN suelen ser supresores. Una forma de daño del ADN ocurre cuando éste se replica y se producen desapareamientos de nucleótidos por errores al copiarse. Los genes que responden al daño del ADN detectan estos errores de emparejamiento y los reparan. Sin embargo, si ambas copias de uno de estos genes están

mutadas y no funcionan, estos genes no reparan los desapareamientos, lo que, indirectamente, puede provocar cáncer por acumulación de mutaciones en otros genes.

Algunos genes supresores codifican factores de transcripción, que son proteínas que regulan a otros. Por ejemplo, el producto del gen *TP53* se une directamente al ADN para regular la expresión de otros genes que inhiben el crecimiento o promueven la muerte celular.

Hay genes supresores que codifican proteínas que son activas en el control del ciclo celular. Por ejemplo, el gen *CDKN2A* codifica la proteína p16, que inhibe la entrada de las células en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular. La pérdida de los dos alelos de *CDKN2A* permite la síntesis de ADN sin control.

En 1971, Alfred Knudson propuso la hipótesis de los “*dos golpes*” para explicar la naturaleza multifocal y la aparición precoz del retinoblastoma hereditario. Según este modelo, la herencia de un gen alterado no es suficiente para producir el cáncer. Para el desarrollo del retinoblastoma se produce la inactivación o pérdida de ambas copias de un gen “*dos golpes*”. Los individuos que heredan genes de susceptibilidad al cáncer, heredan una mutación germinal (primer golpe), y el segundo se produce somáticamente. Ya que todas las células de los portadores de una mutación tienen el primer golpe, la probabilidad de que ocurra un segundo daño es mucho mayor que en una célula sin la mutación germinal.

El término *pérdida de heterocigosidad* describe la pérdida de material cromosómico de manera que una célula tiene sólo un alelo de un determinado gen. Esto puede conducir al desarrollo de un cáncer si la región deletérea contiene un gen supresor de tumores. En los síndromes hereditarios de cáncer, los portadores de mutaciones germinales son heterocigotos, porque cada célula contiene una copia normal y una mutada del gen de susceptibilidad al cáncer. Estos individuos están predispuestos al cáncer porque sus células ya tienen el “primer golpe”. La pérdida de heterocigosidad puede resultar en un segundo golpe si se pierde el alelo normal. Múltiples mecanismos pueden producir pérdida de heterocigosidad como una

deleción, un translocación no-balanceada, una pérdida o reduplicación del cromosoma, la recombinación mitótica, una mutación puntual, o la metilación en la región promotora.

Los genes se pueden inactivar por modificaciones químicas. Cuando se añaden grupos metilo a las bases citosinas, particularmente a las que están adyacentes a las guaninas (dinucleótidos CpG), se produce la inactivación del gen. Una vez que el gen está metilado, el patrón de metilación se mantiene cuando el ADN se replica. La inactivación por metilación de algunos genes supresores de tumores es importante en algunos tipos de cáncer, por ejemplo: en el gen *VHL* en el carcinoma renal de células claras; en el gen *MLH1* en el CCR, el cáncer gástrico y el cáncer de endometrio y; en los genes *p16* y *E-cadherina* en varias neoplasias<sup>15</sup>.

#### Los oncogenes

Los oncogenes son una clase específica de genes que originan cáncer. Los oncogenes parten de los proto-oncogenes, que son genes relacionados con la regulación del crecimiento celular. Estos genes codifican proteínas que funcionan como factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señales, y factores de transcripción nucleares (proteínas que se unen al ADN y regulan la actividad genética). Si el proto-oncogén está mutado o sobre-expresado, se convierte en un oncogén.

Mutaciones germinales en algunos proto-oncogenes se relacionan con síndromes hereditarios de cáncer. Por ejemplo, las mutaciones en el proto-oncogén *RET* en el MEN tipo 2.

#### 1.6.2. Mecanismos de reparación del ADN

La replicación del ADN durante la división celular es muy segura. Numerosos factores pueden afectar a la replicación del ADN, tales como la radiación ultravioleta (UV), el tabaco, y productos del metabolismo celular. Si ocurre un daño en la cadena del ADN, existen mecanismos que reparan el daño previamente a la replicación. La acumulación de mutaciones por el daño en el ADN o errores en la replicación pueden provocar un cáncer. La maquinaria del ciclo celular es capaz de detectar el daño en el ADN y causar el secuestro en puntos

específicos de las fases del ciclo celular (G1, S, G2 y M). Si el daño es demasiado grande para repararse, la célula inicia la apoptosis.

Hay al menos cuatro vías principales de reparación en los mamíferos: la escisión de nucleótidos, la reparación de escisión de bases, la reparación de errores de apareamiento, y la reparación de errores de recombinación. Estas vías de reparación están muy conservadas en todas las especies<sup>16</sup>.

#### Reparación escisión de nucleótidos (NER)

El mecanismo de reparación escisión de nucleótidos es responsable de reparar el daño causado principalmente por agentes exógenos como la luz UV, que es responsable de grandes lesiones sobre todo en dímeros de pirimidinas. Estas mutaciones ocurren en una sola cadena de ADN, distorsionan la hélice e interrumpen la transcripción o replicación. La reparación por este mecanismo se inicia eliminando la lesión y se rellena su hueco utilizando la cadena no dañada como muestra.

Los defectos heredados en NER causan el xeroderma pigmentosum y otras enfermedades. El xeroderma pigmentosum es autosómico recesivo y provoca en los individuos afectados numerosos tumores causados por la sensibilidad a la luz UV.

#### Reparación escisión de bases (BER)

La reparación escisión de bases (BER) es el mecanismo de reparación más común. BER se utiliza para reparar pequeñas alteraciones en las bases que implican errores en el código genético. Estas alteraciones son causadas por efectos del metabolismo celular, tales como radicales de oxígeno, metilación, desaminación, o mutaciones espontáneas. Las mutaciones afectan sólo a una cadena de ADN, así BER escinde la base errónea y la replica utilizando la cadena complementaria intacta como muestra. No se conocen síndromes hereditarios de cáncer directamente producidos por alteraciones de BER.



### Reparación de emparejamientos del ADN (*DNA mismatch repair*)

Los genes reparadores de errores de emparejamiento (*mismatch repair, MMR, genes*) codifican proteínas cuyo papel es reconocer y reparar desemparejamientos en parejas de bases complementarias en la secuencia del ADN normal. Cuando el ADN se replica, estas proteínas identifican y corrigen los errores. Si la proteína reparadora no funciona, los errores de emparejamiento se acumulan en otros genes. Así, los individuos que portan mutaciones en los genes *MMR* acumulan muchas mutaciones esporádicas en otros genes y éstas pueden originar el cáncer.

Por ejemplo, el CCHNP se asocia a mutaciones en los genes *MMR (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2)*. Los individuos con estas mutaciones tienen más probabilidades de desarrollar CCR y a una edad más precoz que la población general. Una de las características del CCHNP es la inestabilidad de microsatélites, un fenotipo de dinucleótidos repetidos inestables, que sugiere que existe esta alteración en la reparación.

### Reparación recombinación

Las roturas de doble cadena (DSBs) están causadas por los rayos X, productos químicos, o como consecuencia de roturas de una sola cadena. Tras detectarse una DSB, una serie de reacciones complejas inician la reparación de la DSB interrumpiendo el ciclo celular y reclutando factores reparadores. Uno de los inhibidores de este mecanismo de reparación es la proteína quinasa de la ataxia telangiectasia, que se encuentra mutada en la enfermedad que lleva su nombre.

Durante la mitosis, cuando los cromosomas se segregan, las DSBs pueden originar gran cantidad de anomalías como deleciones, duplicaciones, translocaciones, y pérdidas y ganancias de cromosomas enteros.

Tras la replicación, la recombinación homóloga es el mecanismo de reparación preferido. Entre los factores que intervienen en la misma están *RAD51, BRCA1 y BRCA2*.

### 1.6.3. El ciclo celular

La división celular es necesaria para generar nuevas células y para el desarrollo y reemplazamiento de las que mueren. El ciclo celular describe las fases por las que la célula pasa en el proceso de su propia replicación.

La mayoría de las células permanecen en la interfase, el periodo entre dos divisiones celulares, durante al menos el 90% del ciclo celular. La primera parte de la interfase se denomina  $G_1$ , seguida de S (fase de síntesis), y  $G_2$ . Durante  $G_1$ , hay un rápido crecimiento y gran actividad metabólica, incluyendo la síntesis de ARN y proteínas. El crecimiento celular continúa durante la fase S, y el ADN se replica. En  $G_2$ , la célula continúa su crecimiento y se prepara para la división. La fase M (mitosis) es la de división celular. Las células que no se dividen durante largos periodos de tiempo se consideran en  $G_0$  (fase de descanso).

Los oncogenes pueden activar el crecimiento celular y conducir a las células a la mitosis desde las fases  $G_1$  o  $G_0$ . Los genes supresores de tumores pueden actuar como señales de frenado de las fases S o  $G_1$ . Los genes reparadores del ADN pueden activarse en el ciclo celular, particularmente en  $G_2$ , tras la fase de replicación, antes de que los cromosomas se preparen para la mitosis.

La duración del ciclo celular varía en los diferentes tipos celulares. Las proteínas denominadas *ciclinas* se unen específicamente a *quinasas dependientes de ciclinas* (Cdks), que fosforilan proteínas específicas para iniciar los eventos de las distintas fases del ciclo celular. Otras proteínas como la del retinoblastoma (Rb) también regulan el ciclo celular<sup>17</sup>.

## 2. MÉTODOS DE LABORATORIO PARA EL ESTUDIO MOLECULAR

Los estudios genéticos se realizan en Oncología para confirmar un diagnóstico específico o para proporcionar una clasificación molecular de un determinado tipo de cáncer. Algunos marcadores genéticos se han asociado a una mayor agresividad del cáncer y, en ocasiones, pueden predecir el riesgo de padecerlo o la respuesta a un tratamiento específico.

En la mayoría de los casos de genes asociados a síndromes de cáncer hereditario, el individuo con una mutación tiene una alta probabilidad de desarrollar una neoplasia. Los estudios genéticos son probabilísticos. Estos estudios definen el genotipo mientras que el fenotipo puede variar.

## 2.1. Métodos de detección de mutaciones

Se utiliza una amplia variedad de estudios moleculares en el análisis de genes de predisposición al cáncer. Estos se pueden dividir en tres categorías: *estudios directos del ADN* para el análisis de mutaciones conocidas o desconocidas, *estudios funcionales*, y *estudios indirectos*.

Mientras que los estudios para mutaciones conocidas tienen alta seguridad, ésta es variable para las mutaciones desconocidas. Los estudios funcionales ayudan a determinar si una mutación es deletérea, y los análisis indirectos, tales como los de conexiones o enlaces (*linkage*), frecuentemente se utilizan en grandes familias en las que se mapean genes de predisposición.

La sangre es la muestra que se utiliza con más frecuencia para el análisis genético. Los leucocitos se aíslan por centrifugación y el ADN leucocitario se separa de las proteínas celulares y se purifica. El ADN genómico también se puede extraer de otros tejidos, incluidos la piel, el esputo, etc. En algunos casos, el ADN se obtiene de tejido preservado en bloques de parafina. Esta opción se emplea cuando el individuo afectado ha fallecido o si no es posible la obtención de la sangre; sin embargo, la secuenciación de este ADN puede tener más falsos positivos y falsos negativos. Algunos estudios, tales como el de la inestabilidad de microsatélites (IMS), requieren tejido tumoral. En general, el tejido tumoral no suele ser óptimo para el análisis de mutaciones hereditarias, y se prefiere tejido normal.

### 2.1.1. La reacción en cadena de la polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es uno de los métodos más utilizados en la detección de mutaciones. La PCR es una técnica que amplifica fragmentos de ADN. Ésta

requiere el uso de un par de iniciadores o cebos (*primers*), que son pequeños oligonucleótidos complementarios a segmentos de ADN que flanquean la región de interés. Los *primers* se añaden a cantidades mínimas de ADN genómico junto con abundantes nucleótidos (A, T, C, G), *buffer*, y ADN polimerasa. La ADN polimerasa es resistente a la inactivación por el calor. La mezcla de la reacción se calienta para desnaturalizar el ADN (separar las dos cadenas del ADN). La temperatura entonces se baja lo suficiente para permitir que los *primers* se unan específicamente a su ADN complementario. Después de esta unión, la temperatura se eleva hasta ser óptima para la elongación, permitiendo que la ADN polimerasa añada nucleótidos al *primer* (extensión del *primer*) para generar copias complementarias de ADN. El procedimiento entero se hace en un único tubo en un termociclador rápido. Los ciclos se repiten utilizando como muestras las nuevas copias para fabricar más. Los fragmentos de ADN se pueden amplificar hasta un 1.000.000 de veces, de tal forma que puedan ser detectables por los métodos de estudios moleculares rutinarios.

Entre las ventajas de la PCR se incluyen su habilidad para amplificar el segmento apropiado del ADN para el análisis, y que puede realizarse con minúsculas cantidades de ADN. Con esta técnica incluso puede emplearse el ADN obtenido de tejidos en parafina. Las desventajas son la posible contaminación del ADN y que la ADN polimerasa puede introducir erróneamente mutaciones puntuales al amplificar el ADN.

### 2.1.2. La electroforesis del ADN

La electroforesis puede utilizarse para separar el ADN o el ARN por su carga eléctrica o su tamaño. Los fragmentos de ADN se mezclan con una carga en un gel de agarosa o poliacrilamida. Cuando se aplica un voltaje al gel, el ADN migra desde el polo negativo al positivo. Los fragmentos de ADN se separan por carga, tamaño y conformación; aunque como la mayoría de los fragmentos tienen una carga similar, la separación es principalmente por el tamaño (los más pequeños migran más).

Una secuencia de ADN mutado a menudo muestra diferente movilidad en los geles que una secuencia normal. El gel de electroforesis habitualmente se utiliza en numerosos estudios genéticos.

### 2.1.3. Métodos de detección de mutaciones conocidas

Cuando se desconoce la mutación específica, pero no el gen de interés, se utilizan varias técnicas para detectar mutaciones. En la mayoría de los genes de predisposición al cáncer, muchas de las mutaciones son puntuales, posiblemente pequeñas inserciones o deleciones. Éstas pueden detectarse por PCR para amplificar la secuencia deseada, utilizando PCR-basada en hibridaciones (denominada “*dot blots*”), análisis de *microarrays* (que todavía es investigacional), PCR basada en enzimas de digestión, o secuenciación. La seguridad de estos métodos es muy alta, casi del 100%.

Cuando la mutación es más grande, muchos de estos métodos no son seguros. El análisis citogenético de cromosomas se puede utilizar para detectar tanto deleciones como inserciones. Algunas deleciones que no se diagnostican con un cariotipo tradicional, se pueden detectar por FISH (*fluorescent in situ hybridization*). FISH utiliza fluorescencia para unirse a regiones específicas del ADN. *Southern blots* emplean enzimas de restricción para digerir el ADN en fragmentos que se separan en un gel.

Los estudios directos se utilizan cuando se conocen mutaciones específicas en una familia y el clínico desea analizar a los miembros de la familia para una mutación concreta. Alternativamente, estos estudios se pueden realizar cuando determinadas mutaciones son muy frecuentes en una población. Estas técnicas son muy sensibles y específicas pero no aplicables en la mayoría de los síndromes de cáncer, por la heterogeneidad alélica. Entre las técnicas de estudio de mutaciones conocidas se incluyen: el análisis de oligonucleótidos-específicos (ASO), el análisis de sitios de restricción, los polimorfismos conformacionales de una sola cadena (SSCP), la electroforesis conformacional sensible a gel (CSGE) y otras muchas.

#### 2.1.4. Métodos de detección de mutaciones desconocidas

Mientras que los estudios para mutaciones conocidas son muy seguros y fácilmente reproducibles, los de mutaciones desconocidas no. Para realizar el análisis, el gen debe estar bien caracterizado, es decir, que se conozcan sus intrones, exones, secuencias promotoras, *splice-sites*, y las mutaciones más frecuentes. Desafortunadamente, ninguna técnica diagnóstica todas las mutaciones en todos los genes. Cada técnica tiene sus ventajas e inconvenientes.

La secuenciación directa del ADN es el método de elección para identificar mutaciones desconocidas. Su seguridad es muy elevada. Sin embargo, ésta es laboriosa e incluso cuando se encuentra una variante, a veces es difícil determinar si se trata de un polimorfismo o de una mutación.

Las técnicas de rastreo tienden a ser más coste-efectivas que la secuenciación. El rastreo genético es el chequeo sistemático del genotipo de un individuo para detectar variaciones en la secuencia del ADN. Muchas técnicas utilizan la formación de heterodúplex de ADN normal y mutado (CSGE), seguido por electroforesis en gel (electroforesis en gel con gradiente desnaturizante, DGGE), y otras. Si se encuentra una mutación, se necesita la secuenciación para identificar la mutación específica.

La mayoría de las técnicas basadas en PCR, incluida la secuenciación, no son capaces de detectar grandes reordenamientos si se elimina el sitio de reconocimiento del *primer*. Cuando esto ocurre, sólo el alelo normal se amplifica y se detecta; por el contrario, el alelo con el reordenamiento no se amplificará y se pasará por alto.

#### 2.1.5. Análisis funcional de mutaciones

Cuando se encuentra una variante en la secuencia de un gen, el laboratorio, a partir de la información adicional adquirida, predice si se trata de un polimorfismo o de una mutación. Se puede estudiar a otros miembros de la familia para ver si la variante segrega con la enfermedad, comparar la variante con las bases de datos de mutaciones, o valorar si se trata

de una variante en una región del gen muy conservada. Además se realizan estudios funcionales para determinar si la mutación interfiere en la transcripción o traducción del gen. Para la detección de productos proteicos aberrantes se utilizan la prueba de la proteína truncada (PTT) o el estudio de la transcripción-traducción in vitro (IVTT).

El PPT utiliza ARNm que se aísla de las células o tejidos. Entonces, se fabrica ADN complementario (ADNc) a partir del ARNm, utilizando la enzima transcriptasa reversa. El ADNc no contiene intrones puesto que se obtiene del ARNm ya procesado. El ADNc obtenido se amplifica por PCR y se transcribe de nuevo en ARNm. El ARNm se mezcla con la maquinaria necesaria para la traducción (ribosomas, ATP, ARNm, aminoácidos marcados, etc) en un tubo de ensayo y de esta manera se sintetiza una proteína marcada. Esta proteína se corre en un gel de poliacrilamida y se comprueba si está truncada comparando su movilidad electroforética con la de la proteína normal.

La mayoría de las mutaciones originan proteínas truncadas por lo que PTT es una prueba funcional muy útil, sin embargo, tiene algunas limitaciones entre las que destacan las siguientes: sólo detecta proteínas truncadas y no caracteriza la mutación (lo que obliga a la secuenciación si se encuentra alguna anomalía); requiere células viables para obtener ARNm de alta calidad y; se pueden perder mutaciones cercanas a los extremos 3' y 5', y otras si no se traduce el ARN o si éste es inestable.

Si el producto proteico no parece truncado, se pueden realizar estudios funcionales en líneas celulares que evalúan las secuelas de la mutación en un sistema experimental.

#### 2.1.6. Estudios indirectos del ADN

Durante la meiosis se produce la recombinación genética, y se forman nuevas combinaciones de genes por el cruzamiento de áreas homólogas de los cromosomas.

El enlace o la unión (*linkage*) se refiere a la tendencia de que dos marcadores permanezcan asociados, el uno al otro, en un cromosoma durante la recombinación. Los marcadores más distantes en el cromosoma tendrán mayor tasa de recombinación. Para que

los marcadores sean útiles para el análisis genético, deben ser polimórficos, es decir, que muestren variaciones entre las copias del mismo gen, de tal manera que se distingan la una de la otra.

Cuando hay marcadores de ADN estrechamente ligados al fenotipo de la enfermedad, pueden servir como indicadores de susceptibilidad a la misma. Este tipo de análisis de enlace (*linkage analysis*) se utiliza en enfermedades raras para localizar la posición de un gen de susceptibilidad.

Otros métodos indirectos de análisis genéticos son el estudio de los cromosomas por citogenética y la FISH, que detectan deleciones, duplicaciones, o reordenamientos.

#### 2.1.7. Otros métodos de estudio genético

---

##### Inestabilidad de microsatélites

En muchas localizaciones del genoma se encuentran secuencias repetidas de ADN, de uno a cuatro nucleótidos, llamadas *microsatélites*. Estas secuencias pueden estar o no en los genes. Los microsatélites formados por cadenas de un solo nucleótido (por ejemplo, AAAAAA) o dinucleótidos (por ejemplo, CACACACACA) se utilizan como marcadores para el análisis de tumores.

La inestabilidad de microsatélites (IMS) es una situación anormal en la que los tejidos adquieren variabilidad en las secuencias repetidas de nucleótidos. En los tumores de los pacientes con CCHNP, cuando ocurren errores en la replicación del ADN se produce la IMS, habitualmente por la pérdida de función de los genes *MMR*. Los microsatélites tendrán un mayor o menor número de nucleótidos del habitual. Como consecuencia, el alelo se expande o se acorta, lo que se puede detectar por métodos electroforéticos.

La IMS (también denominada *error de replicación* o *RER+*) se identifica en el 10-15% de los CCR esporádicos y en algunos tumores extracolónicos. Casi el 60% de los tumores del CCHNP tienen IMS. Cuando hay IMS en los tumores del CCHNP, normalmente afecta a los cinco marcadores del panel de Bethesda<sup>18</sup>. En los pacientes con sospecha de CCHNP con tumores



con IMS, se debe considerar el estudio de los genes *MMR* para identificar mutaciones germinales.

### Conversión

La conversión es un método que reduce el contenido celular diploide a haploide por hibridación. Se utiliza para aumentar la sensibilidad y la rentabilidad en la detección de mutaciones; identifica grandes deleciones, inserciones, y mutaciones en *splice-sites*<sup>19</sup>.

## 2.2. Consideraciones prácticas del uso de los estudios genéticos en Oncología

### 2.2.1. Principios de un "buen" análisis genético

El análisis cumplirá las siguientes características:

- Respeto a los principios éticos.
- Alta sensibilidad y especificidad de la prueba.
- Coste-efectividad y beneficios claros para el individuo y/o su familia.

La prueba se realizará cuando el paciente tenga la información suficiente sobre la misma, sus limitaciones, sus inconvenientes, sus incertidumbres y el posible impacto que el resultado pudiera tener sobre el manejo clínico o la dinámica familiar<sup>5</sup>.

### Características de la prueba genética

La *sensibilidad* es la probabilidad de que una prueba detecte una mutación en un gen si la mutación está presente. En términos clínicos, la sensibilidad es la probabilidad de que una persona que tiene o tendrá una enfermedad, dé un resultado positivo en el análisis. A mayor sensibilidad, menor es la tasa de falsos negativos, o quedan sin detectarse menos casos de la enfermedad. El análisis de genes de predisposición al cáncer, aunque la sensibilidad de los estudios sea excelente, puede fallar en la identificación de los individuos portadores de mutaciones, principalmente por la heterogeneidad genética de muchos síndromes.

La *especificidad* es la probabilidad de que una prueba sea negativa cuando no existe mutación. En términos clínicos, la especificidad es la probabilidad de que el análisis resulte negativo en una persona sin la mutación. Una alta especificidad se asocia a una baja tasa de

falsos positivos. Un ejemplo de falso positivo es la identificación de mutaciones missense con efecto clínico desconocido. Los pacientes con un resultado de este tipo se manejan de forma conservadora, sin descartar que se trate de un síndrome hereditario de cáncer.

El *valor predictivo positivo (VPP)* de una prueba se refiere a la fracción de pacientes con un resultado positivo que tienen la enfermedad. En términos clínicos, a mayor VPP, más probable es que la persona con un resultado positivo tenga la enfermedad, y la tasa de falsos positivos será menor.

El *valor predictivo negativo (VPN)* de una prueba se refiere a la fracción de pacientes con un resultado negativo que no tienen la enfermedad. En términos clínicos, a mayor VPN, menos probable es que la prueba no detecte a alguien que tenga la enfermedad y la tasa de falsos negativos será menor.

Para evaluar si una prueba genética es adecuada, además de estos parámetros, se valora su seguridad y efectividad, su coste-efectividad (cuál es su coste en comparación con la mejora en el diagnóstico y/o en el pronóstico) y su coste-beneficio (se compara su coste-efectividad con el valor de las pruebas médicas del paciente enfermo).

Actualmente, la mayoría de los laboratorios de análisis genético realizan controles de calidad internos y externos. Los laboratorios deben contar con personal entrenado expresamente en la realización de determinaciones moleculares y en la asistencia a los clínicos para interpretar los resultados.

### 2.2.2. Interpretación de los resultados de un análisis genético

El estudio genético de los síndromes hereditarios de cáncer es un proceso de educación y asesoramiento genético. Este proceso incluye que una persona especializada o consejero genético proporcione al paciente la información sobre el proceso del estudio, el manejo médico de la enfermedad, y el posible impacto de los resultados en el paciente y en sus familiares. El clínico debe trabajar con el laboratorio que realiza el análisis genético para interpretar los resultados de manera adecuada.

### Selección del caso índice

De manera idónea, el análisis genético se comienza por una persona afectada, denominada caso índice. Además es preferible que el diagnóstico fuera a una edad temprana para evitar el estudio de una fenocopia.

En algunas familias, no hay familiares vivos afectados, ni un individuo óptimo al que realizar la prueba. En estas circunstancias, se puede realizar el estudio a partir de tejidos de personas fallecidas que hayan estado afectadas, o en miembros no afectados de la familia.

### Interpretación de un resultado positivo

Cuando se conoce la mutación que causa la enfermedad en una familia, el estudio de miembros de esta familia se realiza de manera directa y tiene una seguridad del 100%. Si el resultado de un estudio directo de una mutación concreta es positivo, la persona es portadora de la mutación y tendrá riesgo de desarrollar la enfermedad.

### Interpretación de un resultado negativo

En las familias con sospecha de un síndrome hereditario de cáncer, si se realiza el estudio genético en un caso índice y no se encuentra una mutación, el resultado se interpreta de varias maneras: que el probando no hubiera heredado la mutación germinal; o que el gen que se ha analizado no tuviera la mutación germinal que se busca; o se puede dudar de si efectivamente se trata de un síndrome hereditario. En esta situación, se considera que el individuo y su familia tienen un riesgo similar de padecer cáncer que las personas con el síndrome.

Si se encuentra una mutación en una persona afectada, el análisis será más informativo para los otros miembros de la familia. Cuando se estudia a otro miembro de la familia y no tiene mutación, se puede asegurar que este individuo no tiene mayor riesgo de cáncer que otra persona sin el síndrome.

### Variantes de significado clínico incierto

Ocasionalmente, cuando se realiza un análisis de ADN, se identifica una variante de significado clínico incierto, típicamente, una mutación *missense*, cuyo impacto en la función

del gen o de la proteína es desconocido. Para determinar si esta variante es deletérea, se requiere información adicional de estudios de segregación, estudios funcionales, etc. Sin embargo, a menudo no se dispone de resultados definitivos de estos análisis adicionales; en consecuencia, los resultados de estudio genético son esencialmente no informativos respecto a la predicción de riesgo.

### 3. CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER

#### 3.1. La historia familiar de cáncer

Aproximadamente el 5% de todos los cánceres son hereditarios. Esta estimación varía según el tipo de cáncer; por ejemplo son hereditarios el 40% de los casos de retinoblastoma, pero sólo entre el 5 y el 10% de todos los casos de cáncer de mama, de colon y de próstata. En la mayoría de las familias, el cáncer se produce por complejas interacciones entre múltiples genes y factores ambientales; mientras que en las familias con cáncer hereditario, el responsable del riesgo de cáncer es un gen de susceptibilidad.

El principal objetivo de obtener la historia familiar es recopilar la suficiente información para determinar si los pacientes tienen un incremento del riesgo de padecer una forma hereditaria específica de cáncer.

El árbol genealógico debe contener información de al menos tres generaciones e incluir todos los familiares conocidos con diagnóstico de cáncer. Además es importante preguntar específicamente por los miembros afectados y no afectados de la familia y se deben registrar sus edades, causas de muerte, edades de diagnóstico de cáncer, si hay cánceres bilaterales, lesiones precursoras, cirugías profilácticas y anomalías congénitas asociadas. La raza y el lugar geográfico de procedencia también son relevantes por la alta prevalencia de ciertas mutaciones en determinadas poblaciones (mutaciones fundadoras)<sup>20</sup>.

Se dispone de una nomenclatura de símbolos específica para la realización de los árboles genealógicos humanos; ésta se utiliza habitualmente en las consultas de asesoramiento genético<sup>21</sup>.

Todos los diagnósticos de cáncer se confirmarán por informes patológicos o médicos, ya que esta información es crítica para identificar el síndrome y valorar el riesgo de cáncer. La seguridad de la información de la historia familiar generalmente disminuye cuando el grado de parentesco es menor<sup>22</sup>.

Por otra parte la historia familiar es dinámica y debería revalorarse cada vez que se añada nueva información como segundos tumores, nacimientos, fallecimientos, diagnóstico de pólipos colónicos o de otras lesiones en el probando o en sus familiares. Los cambios en el árbol pueden modificar la valoración del riesgo y el manejo de los miembros de la familia.

### 3.2. Identificación de los síndromes hereditarios de cáncer

Las historias familiares de los síndromes hereditarios de cáncer tienen varias características comunes. Sin embargo, no es necesario que una familia tenga todas estas características para que el clínico sospeche la susceptibilidad hereditaria al cáncer.

El hallazgo de cáncer en dos o más familiares cercanos es sospechoso, aunque, esto por sí solo no sea diagnóstico de predisposición al cáncer. Cuando haya un número considerable de familiares afectados, se debe valorar si corresponden al mismo lado de la familia, su grado de parentesco y qué tipos de cáncer tienen.

Las edades de diagnóstico se deben juzgar en el contexto de las edades típicas de aparición de cada forma de cáncer. Es frecuente que las neoplasias en el seno de un síndrome hereditario de cáncer, se presenten a edades más precoces.

La presencia de múltiples tumores primarios en un individuo orienta a un síndrome hereditario, y se analizará la constelación de cánceres para valorar el riesgo familiar. Es importante determinar si los tumores diagnosticados concuerdan con los más frecuentes dentro de algún síndrome hereditario específico.

La mayoría de los síndromes hereditarios de cáncer tienen un patrón de herencia autosómico dominante. Sin embargo, puede haber saltos generacionales si su penetrancia es

incompleta. Igualmente, tiene una trascendencia especial considerar los cánceres que son específicos de género, tales como el de mama y el de ovario.

Finalmente, la presencia de tumores raros, tales como el cáncer de mama en el hombre, o la aparición de anomalías congénitas o lesiones benignas asociadas al cáncer deben hacer sospechar un síndrome hereditario<sup>23</sup>.

### 3.3. El proceso de asesoramiento genético

El proceso de consejo o asesoramiento genético consta de los siguientes pasos:

1. Identificar a los pacientes con riesgo.
2. Proporcionar consejo antes del análisis molecular.
3. Consentimiento informado.
4. Seleccionar y ofrecer el análisis molecular.
5. Discutir los resultados.
6. Proporcionar asesoramiento después del análisis y seguir a los pacientes.

La valoración del riesgo es el primer paso. Si el riesgo del paciente es significativo y sugestivo de un síndrome hereditario de cáncer, podría ser apropiado proponer un análisis genético. Dada la complejidad de la realización e interpretación de los estudios moleculares, se debe educar y asesorar antes de su realización. Los pacientes deben tener la oportunidad de preguntar y expresar sus preocupaciones o dudas para tomar su decisión cuando estén completamente informados. Los estudios son siempre voluntarios, y los individuos pueden revocar su consentimiento. Igualmente, es fundamental discutir los resultados tras su obtención, y especialmente en portadores de mutaciones, proporcionar un plan de manejo y seguimiento a largo plazo.

El proceso de asesoramiento genético implica aspectos médicos, sociales, éticos y psicológicos de la vida de los individuos afectados y de sus familias. Todas estas circunstancias se deben explorar antes y después de realizar el análisis genético.

### 3.3.1. Asesoramiento genético antes del análisis molecular

Antes del análisis molecular, los individuos deben recibir información sobre el riesgo de cáncer, y discutir las implicaciones médicas y psicosociales del estudio. Para valorar adecuadamente el riesgo se necesita conocer cuál es la autopercepción de riesgo del individuo ya que ésta puede influir en su motivación.

La educación del paciente consiste en informarle de la etiología del cáncer, los factores de riesgo conocidos, los aspectos básicos de la genética, de la herencia y del riesgo de cáncer. Esta información debe ajustarse a la capacidad de comprensión del paciente y ser clara y precisa.

Del mismo modo, los pacientes deben tener la oportunidad de discutir los riesgos, beneficios y limitaciones del análisis genético y otorgar el consentimiento informado. También se expondrán formas alternativas de estimar el riesgo y los posibles resultados y sus consecuencias en cuanto al manejo médico y las relaciones familiares.

Si finalmente, se decide realizar el análisis genético se deberá elegir el más adecuado para la consecución del objetivo de detectar una mutación en un gen de susceptibilidad al cáncer.

### 3.3.2. Interpretación y discusión de los resultados del análisis molecular

La interpretación de un resultado negativo depende de que previamente se haya identificado una mutación específica relacionada con la enfermedad en la familia. Si no se conoce una mutación en la familia, el resultado es no informativo porque no descarta que exista una mutación no detectada. Por el contrario, si hay una mutación conocida en la familia, un resultado negativo se considera “verdadero negativo”. En el primer caso, la mayor preocupación es que el individuo asuma que no tiene ya riesgo de cáncer hereditario y que abandone su seguimiento. En el segundo caso, un resultado negativo no siempre se acepta bien porque puede generar sensaciones de culpa o de malestar emocional frente al resto de sus familiares afectados de cáncer o portadores de mutación.

Respecto a las variantes de significado clínico desconocido, la ambigüedad de este término también puede generar estrés psicológico. En general, no se pueden determinar sus efectos y

el manejo de los pacientes es conservador siguiendo las recomendaciones de pacientes de alto riesgo.

Para los pacientes con una mutación, el resultado del estudio tiene el beneficio de comprender la enfermedad en la familia. Sin embargo, el individuo se suele enfrentar a decisiones difíciles tales como realizarse cirugías profilácticas o comunicar la situación al resto de sus familiares, etc.

### 3.3.3. Asesoramiento genético después del análisis molecular

Después del análisis, se deben valorar las implicaciones de los resultados para el individuo y los miembros de su familia, así como los planes futuros de seguimiento médico. Esta sesión proporciona al individuo la oportunidad de discutir sobre sus preocupaciones y sus opciones de futuro en cuanto al manejo médico (incluyendo las posibles cirugías profilácticas). Además se establecerán procedimientos para compartir los resultados con sus familiares. A menudo se precisa de asesoramiento psicológico.

### 3.4. Aspectos éticos, legales y sociales

Al contrario que otras formas de información médica, la información genética tiene importantes implicaciones médicas y éticas para los familiares del individuo estudiado. Antes de que se tome la decisión de realizarlo, se debe discutir de qué manera afecta el análisis genético a la familia, ya que los resultados pueden alterar la dinámica de ésta o favorecer la discriminación de algunos de sus miembros.

Los médicos tienen varias obligaciones legales respecto a los análisis genéticos. Por ejemplo, deben documentar la historia familiar de cáncer del paciente, proporcionar una valoración del riesgo y ofrecer unas recomendaciones adecuadas en función del potencial riesgo familiar de cáncer; además deben asesorar y educar sobre los aspectos más relevantes del consejo genético y del análisis molecular. Asimismo, el médico es el encargado de explicar el alcance del riesgo de desarrollar cáncer para el paciente y sus familiares. Además explicará la trascendencia global del análisis genético. Igualmente, el médico debe respetar la privacidad



y los derechos fundamentales del paciente. Sin embargo, también tiene la obligación del cuidado de las personas que puedan tener riesgo de cáncer. En determinadas circunstancias estas obligaciones pueden entrar en conflicto, en cuyo caso primará la autonomía del individuo<sup>22</sup>.

### *3.4.1. Principios bioéticos*

---

Los principios bioéticos fundamentales se aplican a todas las investigaciones biológicas y a sus consecuencias. Estos principios se recogen en varios documentos entre los que destacan el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y el Consenso de Oviedo. Los principios bioéticos son los siguientes:

- Respeto a la autonomía.
- Beneficencia.
- No-maleficencia.
- Justicia.

En el proceso de consejo genético se debe proporcionar la información suficiente para que el individuo pueda tomar sus propias decisiones sobre el análisis molecular, conociendo todos los beneficios potenciales, los riesgos y las limitaciones. Además, las decisiones deberían ser consistentes con sus propios valores personales y sus creencias. Esta discusión, en esencia, es la clave del consentimiento informado.

Como en cualquier otro acto médico, el análisis genético sólo debería recomendarse cuando se reconozcan más beneficios que riesgos y sus resultados vayan a mejorar el estado de bienestar del paciente.

Si los individuos no están bien informados, los análisis genéticos pueden originar daño psicológico, trastornos familiares o de pareja, problemas laborales y sociales. Cada caso se valorará de manera individualizada, idealmente en el contexto de un equipo multidisciplinar, y de acuerdo con la legislación vigente.

El principio de justicia se refiere a la igualdad de oportunidades y de acceso al asesoramiento genético y a los análisis moleculares. Además, los individuos no deberían verse discriminados en función de los resultados de los análisis.

### *3.4.2. El consentimiento informado*

---

El consentimiento informado es un proceso de intercambio de información y toma de decisiones entre el paciente y el médico. El proceso de consentimiento debería producirse antes del análisis molecular y antes de la discusión de los resultados. El documento de consentimiento informado estará por escrito y se obtendrá por un médico especializado en los aspectos fundamentales del consejo genético.

#### Beneficios, riesgos y limitaciones de los estudios genéticos

El objetivo último del estudio genético es reducir la mortalidad por cáncer a través del seguimiento y la intervención precoz en los individuos con predisposición genética al cáncer. Sin embargo, estos beneficios sólo se han demostrado claramente para unos pocos cánceres hereditarios, tales como la PAF o el MEN tipo 2. En cualquier caso, se proporcionará la evidencia científica disponible respecto al beneficio de las recomendaciones de manejo.

Los principales riesgos asociados al estudio genético se relacionan con aspectos psicológicos y sociales. Los portadores de mutaciones pueden experimentar ansiedad, culpabilidad, o depresión, aunque en la mayoría de los casos estas reacciones no son severas, principalmente si se han abordado desde el principio del proceso de asesoramiento.

La pérdida de la privacidad es otro tema importante para las personas a las que se les realiza un análisis genético. Se evitará que el resultado de la prueba condicione una situación de discriminación laboral, social o de cualquier otra índole. La información genética debe considerarse de manera confidencial, y los profesionales sanitarios y del laboratorio deberán tomar las medidas necesarias para que los resultados de los estudios no se difundan sin autorización. De esta manera, las personas estudiadas deben conocer cuáles son las medidas de seguridad en cuanto a la confidencialidad de los resultados.

Finalmente, los estudios genéticos presentan limitaciones. No todas las mutaciones son detectables y existen variables de significado desconocido. Igualmente, el resultado negativo de un análisis molecular no es informativo si no se ha identificado una mutación previamente en la familia. Además, la identificación de una mutación indica una probabilidad, no la certeza de desarrollar cáncer. Por último, como se mencionó anteriormente, no todas las estrategias para reducir el riesgo tienen una eficacia garantizada para detectar tumores en estadios curables, o en el caso de las cirugías profilácticas, éstas no eliminan por completo el riesgo de cáncer.

#### Elementos básicos del consentimiento informado

1. Información sobre el análisis específico que se va a realizar, incluidos los aspectos técnicos.
2. Opciones de estimación del riesgo de cáncer y su manejo sin el análisis molecular.
3. Implicaciones de los posibles resultados del análisis molecular.
4. Opciones y limitaciones del seguimiento médico posterior al análisis.
5. Riesgo de transmisión de una mutación a los familiares.
6. Potenciales beneficios y riesgos del análisis molecular, incluidos los riesgos psicosociales.
7. Medidas adoptadas para proteger la confidencialidad.
8. Importancia de compartir los resultados del análisis con sus familiares.

#### Estudios genéticos en niños

Los estudios genéticos en niños están claramente indicados si se reúnen estas tres condiciones:

- La enfermedad afecta a niños.
- Se puede intervenir de una manera efectiva.
- El resultado del análisis genético se puede interpretar de una manera adecuada.

El beneficio clínico debe ser la principal justificación para realizar análisis genéticos en niños o adolescentes. Si el estudio se puede postponer hasta la edad adulta sin que esto repercuta negativamente en el manejo clínico del niño, se debería esperar.

### 3.4.3. La legislación

La obtención y el uso de los datos genéticos tiene implicaciones particulares en los derechos y deberes de los pacientes y sus familiares, y frecuentemente, en la práctica habitual surgen conflictos que la ley y la ética deben resolver.

Las controversias se producen en algunos conceptos básicos, referentes a los datos genéticos o datos personales, pero también respecto al consentimiento del paciente, a la confidencialidad, o la posibilidad de utilizar las muestras o los datos en investigación.

A nivel internacional se ha realizado un gran esfuerzo para desarrollar un marco regulatorio común. De hecho, la Declaración Internacional de la Unesco en Datos de Genética Humana establece unos principios generales universales, y hay un borrador del Protocolo de la Convención de Biomedicina del Consejo de Europa, referente a los estudios genéticos para propósitos de salud. Con respecto al uso de muestras biológicas y de la información genética en el área de la investigación, la Recomendación (2006) del 4º Consejo de Europa es un importante avance. Sin embargo, hasta el momento, no hay una legislación internacional que aúne todas las normas, ni en la clínica ni en la investigación.

## 4. SÍNDROME DE CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercero en frecuencia entre los hombres en países desarrollados (tras los tumores de pulmón y próstata), y el segundo entre las mujeres (tras el cáncer de mama), con aproximadamente 1.000.000 de nuevos casos al año en todo el mundo (550.000 hombres y 470.000 mujeres). Representa el 9,5% de todos los tumores. Pero como en muchos otros cánceres hay grandes diferencias geográficas, siendo mucho más frecuente en los países desarrollados como Estados Unidos, Australia, Japón y países del oeste de Europa.

En España se diagnosticaron 25.600 casos de CCR en el año 2003. La incidencia en nuestro país se puede considerar alta en ambos sexos (tasa ajustada mundial en 2002: 36,8 nuevos casos/100.000 habitantes/año en hombres, y 22,5 en mujeres) y su tendencia es a aumentar, con más celeridad en el sexo masculino.

En la etiología del CCR influyen factores ambientales y genéticos. La edad es el factor de riesgo más importante (la máxima incidencia se sitúa entre los 60-75 años, siendo la edad media de diagnóstico de 72 años), pero también la historia personal y familiar de adenoma o CCR, y los antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) incrementan el riesgo.

Entre el 5-10% de los CCR se originan por una predisposición hereditaria. Los dos síndromes hereditarios de CCR más importantes son: la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP). El CCHNP, también conocido como síndrome de Lynch, es más frecuente que la PAF, y origina aproximadamente 2-3% de todos los adenocarcinomas colorrectales.

#### 4.1. Características genéticas

---

##### 4.1.1. *Función y estructura de los genes reparadores de errores de emparejamiento de bases del ADN*

---

El CCHNP es un síndrome autosómico dominante. Tiene una penetrancia de aproximadamente el 80% y es genéticamente heterogéneo, causado por mutaciones germinales en los genes reparadores de errores de emparejamiento del ADN (familia *MMR*). Entre los genes *MMR* se incluyen los siguientes: *MLH1* (localizado en el cromosoma 3p21), *MSH2* (en el cromosoma 2p16), *PMS1* y *PMS2* (en 2q31 y 7p22, respectivamente), *MSH6* (en el cromosoma 2p16) y *MLH3* (que interactúa con *MLH1*, aunque no se han encontrado mutaciones en este gen que causen el CCHNP).

Estos genes son responsables de corregir errores de emparejamiento de pares de bases y pequeñas inserciones y deleciones que ocurren durante la replicación del ADN<sup>24</sup>. La

inactivación de ambos alelos de alguno de estos genes produce un defecto de la reparación. Como regla general, los pacientes con CCHNP tienen una mutación germinal en un alelo de un gen *MMR* y el segundo alelo se inactiva por una mutación, pérdida de heterocigosidad o por silenciamiento epigenético por hipermetilación del promotor.

La inactivación bialélica de los genes *MMR* causa un incremento de la tasa de mutaciones (inestabilidad genómica) porque los errores de emparejamiento del ADN son habituales durante la síntesis del ADN (aproximadamente 1 de cada  $10^6$  bases). Esta tasa de mutaciones incrementada provoca mutaciones en muchos genes incluidos los que controlan el crecimiento celular (TGF-beta y los receptores de IGF), el gen del receptor de TGF beta tipo II, otros genes que regulan la apoptosis como Caspasa 5 y Bax, y los propios genes *MMR* (*MSH3* y *MSH6*).

#### 4.1.2. La inestabilidad de microsatélites

El término *inestabilidad de microsatélites* (IMS) se refiere a la expansión o contracción de secuencias cortas y repetidas de ADN. Este fenómeno se produce por errores de inserción o deleción de nucleótidos repetidos. IMS se observa en más del 60% de los tumores de pacientes con CCHNP y su presencia en el tumor sugiere que hay un defecto en los genes *MMR*. Sin embargo, su especificidad es baja porque IMS se encuentra también en más del 15% de los tumores esporádicos<sup>1</sup>. IMS en los tumores esporádicos se suele deber a la metilación de la región promotora del gen *MLH1*. Los pacientes con tumores con IMS parecen tener mejor supervivencia en relación al estadio tumoral que los pacientes con tumores que no tienen este rasgo; del mismo modo, estos pacientes se suelen beneficiar menos del tratamiento con quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo (5-FU)<sup>25-27</sup>.

Los consensos de expertos sugieren que el análisis de IMS en el tumor se utilice como prueba de estudio inicial en los pacientes con sospecha de CCHNP. Si se considera que la IMS está presente<sup>18</sup>, se deberían estudiar las mutaciones en los genes *MMR*<sup>28</sup>.

## 4.2. Características clínicas

---

Los individuos con mutaciones germinales en uno de los genes del CCHNP tienen alto riesgo (70-90%) de desarrollar CCR<sup>29</sup>. El CCHNP se caracteriza por el diagnóstico temprano de CCR. La edad media de diagnóstico es de aproximadamente 45 años, aunque el rango se extiende hasta por debajo de los 20 años. Los tumores suelen localizarse en el colon proximal (lado derecho), y hasta dos tercios se sitúan proximales al ángulo esplénico del colon. Aproximadamente el 10% de los tumores son sincrónicos (se diagnostican simultáneamente dos o más tumores distintos en el intestino normal) o metacrónicos (aparecen nuevos tumores no anastomóticos seis meses después del diagnóstico inicial).

Los individuos afectados a menudo tienen algunos adenomas pero no poliposis. Los adenomas pueden ser planos más que polipoides. Los pólipos tienden a tener histología vellosa, que se asocia con un incremento del riesgo de transformación maligna en comparación con la histología tubular.

Los CCR de los pacientes con CCHNP suelen tener tumores pobremente diferenciados. Sin embargo, la supervivencia a los cinco años en los miembros de las familias afectadas es mejor que la de los tumores esporádicos, sugiriendo que la biología de los tumores relacionados con el CCHNP es diferente<sup>25</sup>.

El CCHNP también se asocia a tumores extracolónicos, siendo el cáncer de endometrio el segundo en frecuencia (se diagnostica en más del 43% de las mujeres de las familias afectadas). El riesgo de cáncer de ovario se sitúa en aproximadamente el 9%<sup>30-33</sup>. La probabilidad de desarrollar estos cánceres puede relacionarse con la mutación específica. Por ejemplo, un estudio que evaluó el riesgo de cáncer de endometrio a lo largo de la vida, en familias con CCHNP, encontró que era mayor en las familias con mutaciones en MSH2 que en las que tenían mutaciones en MLH1 (61 versus 42%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas<sup>29</sup>. Otros cánceres asociados al CCHNP son el gástrico, de intestino delgado, de vías urinarias, de vías biliares, cerebrales y de glándulas sebáceas<sup>34-36</sup>.

Los estudios que estiman el riesgo de cáncer en CCHNP habitualmente hacen una estimación al alza porque se basan en registros de familias con muy alto riesgo. Así, el riesgo estimado puede no reflejar el riesgo de una población más amplia de portadores de mutaciones<sup>37</sup>.

Un pequeño subgrupo de pacientes con CCHNP tiene una variante de la enfermedad, conocida como síndrome de Muir-Torre, que consiste en las características típicas del CCHNP y tumores cutáneos. Estos tumores cutáneos son adenomas o carcinomas de glándulas sebáceas y/o queratoacantomas. En las familias con el síndrome de Muir-Torre se han identificado mutaciones en *MSH2* y *MLH1*, aunque no se ha excluido la posibilidad de asociación a *PMS1*, *PMS2*, y *MSH6*. Frecuentemente, los tumores de glándulas sebáceas presentan inestabilidad de microsatélites<sup>38</sup>.

El desarrollo de tumores cerebrales, generalmente glioblastomas multiformes, en asociación al CCHNP se denomina síndrome de Turcot. Este término también se utiliza para describir tumores del sistema nervioso central, habitualmente meduloblastomas, en familias con PAF. En las familias con síndrome de Turcot se han identificado mutaciones en *APC*, y mutaciones en los genes *MLH1* y *PMS2*<sup>39</sup>.

### 4.3. Diagnóstico

#### 4.3.1. Criterios de Ámsterdam

En 1989, el *International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* propuso los criterios de Ámsterdam I para unificar la definición clínica del síndrome de Lynch<sup>40</sup>. Los criterios de Ámsterdam I son los siguientes:

- Tres o más familiares con CCR, uno de los cuales debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
- Dos o más generaciones afectadas.
- Al menos un caso diagnosticado antes de los 50 años.
- Se debe excluir la PAF.



Los criterios de Ámsterdam I se criticaron porque eran muy restrictivos para la clínica, particularmente en familias pequeñas. Como resultado, se formularon los criterios de Ámsterdam II, que incluyen los pacientes con tumores extracolónicos<sup>41</sup>:

- Tres o más familiares con cáncer asociado a CCHNP (CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter, o pelvis renal).
- Uno de ellos debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.
- Al menos uno diagnosticado antes de los 50 años.
- Se debe excluir la PAF.

Además se podría considerar el diagnóstico de CCHNP en:

- Familias muy pequeñas si hay dos familiares afectados de CCR, dos generaciones afectadas, y uno de los tumores se diagnosticó por debajo de los 55 años.
- Familias con sólo dos familiares de primer grado con CCR, si hay un tercer familiar diagnosticado de cáncer a una edad temprana o si el tercer familiar tiene cáncer de endometrio.

Aproximadamente el 40% de las familias que cumplen criterios de Ámsterdam I, tiene tumores colorrectales sin IMS y con expresión normal de las proteínas de los genes MMR por IHQ. La agrupación de CCR no parece deberse a errores del sistema de reparación escisión (RER) sino que podría obedecer a otras alteraciones genéticas no identificadas por el momento. Se denomina CCR familiar de tipo X. Estas familias se caracterizan porque la edad de diagnóstico de CCR es más tardía, el riesgo de CCR es 2,3 veces mayor que el de la población general, el CCR suele ser de localización izquierda, y no se suelen asociar neoplasias extracolónicas<sup>42-43</sup>.

#### *4.3.2. Criterios de Bethesda*

---

En 1996, un grupo de trabajo del *National Cancer Institute* enunció las guías que podrían utilizarse para identificar a los pacientes candidatos al análisis molecular del CCHNP. Las guías,

conocidas como los criterios de Bethesda, son menos restrictivas que los criterios de Ámsterdam y sugieren que el diagnóstico de CCHNP se debería considerar en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Individuos con cáncer en familias que reúnen los criterios de Ámsterdam.
- Pacientes con dos tumores relacionados con CCHNP, incluidos CCR sincrónicos y metacrónicos o cánceres extracolónicos asociados (endometrio, ovario, gástrico, hepatobiliar, intestino delgado, o de vías urinarias).
- Pacientes con CCR y un familiar de primer grado con CCR y/o cáncer extracolónico relacionado con CCHNP y/o adenoma colorrectal con uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años, y un adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
- Pacientes con CCR indiferenciado (sólido/cribiforme) y localizado en el colon derecho, diagnosticado antes de los 45 años.
- Pacientes con CCR con células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años.
- Pacientes con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

Los autores recomendaron estudiar IMS en los tumores de individuos que cumplan estos criterios. Si hubiera IMS serían candidatos al estudio de los genes *MMR*.

En los casos en los que no se disponga de tumor, se considerará el estudio de los genes *MMR* directamente en las familias o individuos que cumplen los tres primeros criterios de Bethesda.

En 2004 se publicaron los criterios de Bethesda modificados<sup>44</sup>, que son los siguientes:

1. CCR diagnosticado en un paciente con menos de 50 años de edad.
2. Presencia de CCR sincrónicos, metacrónicos, u otro cáncer relacionado con CCHNP (endometrial, gástrico, ovárico, pancreático, de uréter o pelvis renal, de vías

biliares, de intestino delgado, cerebral o de glándulas sebáceas), independientemente de la edad.

3. CCR con histología sugestiva de IMS (presencia de linfocitos peritumorales, reacción linfocitaria de tipo Crohn, diferenciación mucinosa o con células en anillo de sello, o patrón de crecimiento medular) diagnosticado en un paciente con menos de 60 años.
4. CCR diagnosticado en los pacientes con uno o más familiares de primer grado con un cáncer relacionado con CCHNP, con uno de los cánceres diagnosticado por debajo de los 50 años.
5. CCR diagnosticado en un paciente con dos o más familiares de primer o segundo grado con tumores relacionados con CCHNP, independientemente de la edad.

#### 4.3.3. Características de los criterios de Ámsterdam y Bethesda modificados

Tanto los criterios de Ámsterdam como los de Bethesda intentan seleccionar a la población de pacientes con CCR dentro del CCHNP para evitar los gastos y otros inconvenientes derivados de los estudios moleculares. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de estos criterios varían según las poblaciones diana y la estrategia de estudio que se emplee. Recientemente, se ha publicado un meta-análisis que proporciona información detallada en pacientes no seleccionados con CCR (intervalo de confianza [IC] del 95%)<sup>45</sup>:

- Criterios de Ámsterdam I: sensibilidad del 45% (29-63%), especificidad del 99% (74-100%).
- Criterios de Ámsterdam II: sensibilidad del 28% (15-47%), especificidad 99% (97-100%).
- Criterios de Bethesda: sensibilidad del 73% (39-94%), especificidad del 82% (80-84%).
- Criterios de Bethesda revisados: sensibilidad del 91% (59-100%), especificidad 77% (75-79%).

En una serie de casos que incluía 70 familias, se comparó los criterios de Ámsterdam con los originales de Bethesda, y se encontraron mutaciones en *MLH1* y *MSH2* en el 39% de los casos. El 18,2% tenían criterios de Ámsterdam II y el 30,9% de Bethesda<sup>46</sup>.

Otro estudio con datos del registro alemán sirvió para validar los diferentes criterios de Bethesda en relación con la IMS<sup>47</sup>. Se incluyeron 164 pacientes con CCR o tumores asociados al CCHNP, el 29% (27/92) de los pacientes con criterios de Bethesda tenían IMS-alta comparado con el 6% que no cumplían criterios ( $p < 0,001$ ). Si se cumplían los criterios 1, 3 y 4, se detectaba IMS en el 48, 50 y 31%, respectivamente. Cuando se aplicaban sólo estos tres criterios, la tasa de detección de IMS ascendía al 77%; estos criterios identificaban el 89% de los tumores con IMS alta entre los pacientes con criterios de Bethesda.

Un estudio prospectivo de una cohorte de 125 pacientes con CCR, incluyó a 58 pacientes (46%) con algún criterio de Bethesda<sup>48</sup>. Se detectó IMS con más frecuencia (29% versus 8%) en los tumores de los pacientes con criterios de Bethesda. La probabilidad de encontrar mutaciones en *MLH1* y/o *MSH2* fue mayor (65% versus 0%) si se cumplían criterios de Bethesda con IMS-alta.

En un estudio multicéntrico español que incluyó 1.222 pacientes recién diagnosticados de CCR<sup>49</sup>, se realizó el estudio de IMS e inmunohistoquímica (IHQ) de *MSH2* y *MLH1* a todos los casos. En los que había IMS y/o faltaba la expresión de alguna proteína, se analizaban mutaciones germinales en *MLH1* y *MSH2*. Se incluyeron 287 pacientes (24%) que cumplían criterios de Bethesda modificados, de los que 91% (7,4%) tenían IMS o pérdida de expresión por IHQ de *MLH1* o *MSH2*; de estos, 11 tenían una mutación germinal. La sensibilidad, especificidad y el VPP de los criterios de Bethesda asociados a la IMS e IHQ fueron del 82, 98, y 28%, respectivamente. Una de las limitaciones de este estudio es que no se analizaron mutaciones en *MSH6* (que causan aproximadamente el 7% de los casos) y la IMS solo se realizó para el marcador *BAT26*.

Otro estudio con pacientes no seleccionados se realizó por Hampel y colaboradores<sup>50</sup>. Se incluyeron 1.066 pacientes con CCR. A todos se les realizó IMS, y en los que resultó positiva, se estudió la IHQ y mutaciones germinales de *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. Un total de 208 (19,5%) tenían IMS, y 23 (2,2%) tenían mutación. De los 23 pacientes con mutaciones, 10 eran mayores de 50 años, 3 cumplían criterios de Ámsterdam y 15 de Bethesda. Cinco pacientes (22%) no cumplían criterios de Ámsterdam ni de Bethesda.

Actualmente, por su sensibilidad, se recomienda utilizar los criterios de Bethesda para seleccionar los pacientes candidatos al estudio molecular<sup>51-52</sup>.

#### 4.3.4. Modelos predictivos

Hasta el momento, la identificación inicial de los individuos con riesgo de CCHNP se ha basado en los criterios clínicos (criterios de Ámsterdam y de Bethesda); con el subsiguiente cribado molecular de los tumores por el análisis de los defectos del sistema MMR con la IMS o la pérdida de expresión de la proteína correspondiente por IHQ. Se han propuesto varios modelos predictivos en CCHNP para cuantificar el riesgo de tener una mutación en un gen *MMR*<sup>53-56</sup>. La validación de estos modelos está en marcha, pero todavía se desconoce cuál debe ser su papel en la práctica clínica diaria.

Wijnen y cols.<sup>53</sup> fueron los primeros en desarrollar un modelo multivariante para mutaciones puntuales en *MLH1* y *MSH2*. Los autores identificaron tres predictores en 184 individuos con alto riesgo de CCR familiar: el cumplimiento de los criterios de Ámsterdam, la media de edad de diagnóstico de CCR, y la presencia de cáncer de endometrio en la familia. Las predicciones de este modelo se pueden obtener en el paquete CaGene en <http://www3.utsouthwestern.edu>.

Barnetson y sus colaboradores propusieron un modelo basado en el estudio de 870 pacientes con CCR y cuya edad era inferior a los 55 años<sup>54</sup>. A todos los pacientes se les realizó el estudio de mutaciones de los genes MMR. Un modelo incluyó solo variables clínicas, mientras que otro incluyó tanto variables clínicas como los resultados de IHQ e IMS. Los

modelos se validaron en una cohorte retrospectiva de 155 pacientes con CCR, todos ellos, menores de 45 años. Los autores identificaron 38 mutaciones patogénicas (4%), con una mayor frecuencia de portadores en los hombres (6 versus 3%). El modelo que incluía sólo las características clínicas tuvo una sensibilidad del 68% (IC del 95% de 51-82%), especificidad del 86% (IC del 95% del 83-88%), y un VPP del 19% (IC del 95% de 13-26%). El modelo que incluía las características clínicas y la IHQ tuvo una sensibilidad, especificidad, y VPP del 62, 97 y 80%, respectivamente, que son superiores a las de los criterios de Ámsterdam y Bethesda. Este modelo se puede encontrar en la siguiente dirección electrónica: [www1.hgu.mrc.ac.uk/Softdata/MMRpredict.php](http://www1.hgu.mrc.ac.uk/Softdata/MMRpredict.php). Sin embargo, sólo se ha validado en un número pequeño de pacientes, todos menores de 55 años, no pudiéndose generalizar su uso. A pesar de esto, el modelo puede asistir a la toma de decisiones para los estudios moleculares.

Chen y sus colaboradores llevaron a cabo una herramienta de predicción de riesgo que estima la probabilidad de ser portador de una mutación deletérea en *MLH1*, *MSH2*, y *MSH6* y de desarrollar CCR o cáncer de endometrio<sup>56</sup>. El modelo MMRpro evalúa la historia personal y familiar de CCR y cáncer de endometrio, incluyendo familiares de primer y segundo grado. Se considera la edad de diagnóstico de cada individuo, los resultados de IMS o IHQ si están disponibles, y el resultado de estudios previos de los genes *MMR*. El modelo utiliza una aproximación mendeliana y las reglas Bayesianas para estimar las probabilidades. Se validó en 226 familias y se comparó con los criterios clínicos. La validación mostró un área bajo la curva ROC de 0,83 (IC del 95% de 0,78-0,88), lo que sugiere más seguridad que los criterios clínicos. Este modelo está disponible en el paquete CaGene por internet.

Finalmente, el modelo PREMM<sub>1,2</sub> está basado en la historia familiar y personal de cáncer y de adenomas<sup>55</sup>. El modelo se desarrolló en una población de pacientes con CCR con riesgo incrementado de CCHNP. Un estudio de validación subsecuente en población no seleccionada de pacientes con CCR proporciona estimaciones utilizando diferentes puntos de corte<sup>57</sup>. Con una puntuación de  $\geq 5\%$ , la sensibilidad, especificidad y VPP son del 100, 68, y 2%,

respectivamente. Con una puntuación  $\geq 20\%$ , el VPP se incrementa al 16%. Los autores han propuesto un algoritmo para proceder al estudio de los genes MMR según distintos puntos de corte. El modelo está disponible en internet ([www.dfci.org/premm](http://www.dfci.org/premm)).

#### 4.3.5. Estudio genético

---

Previamente al estudio genético, por la historia familiar se seleccionará el caso índice, que habrá recibido un asesoramiento apropiado y habrá proporcionado el consentimiento informado<sup>58</sup>. El estudio genético del CCHNP se estructura en dos fases:

- Pruebas de cribado: IMS y estudio de la expresión de las proteínas MMR por IHQ.
- Análisis de los genes *MMR*.

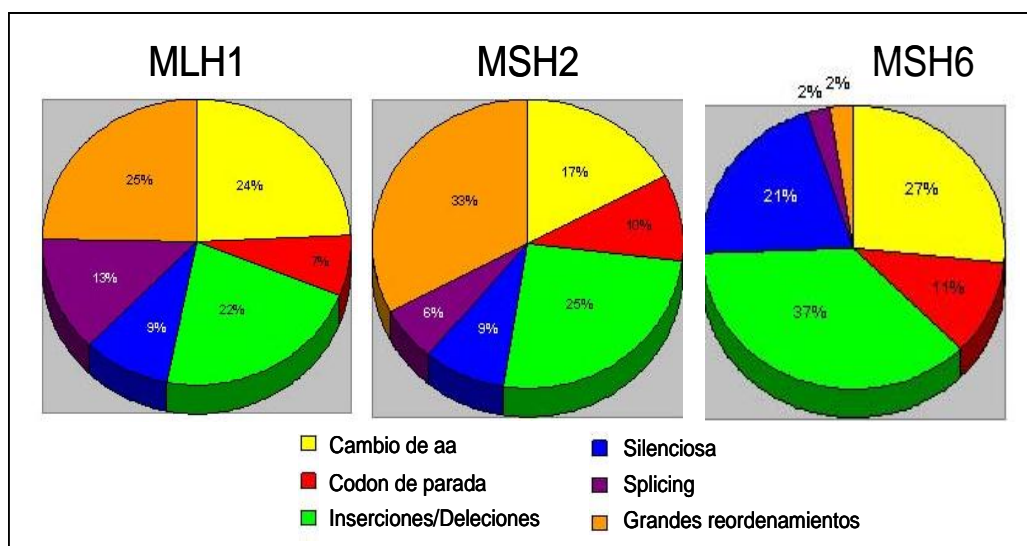
La sensibilidad de la IMS es ligeramente superior a la del análisis de la expresión de las proteínas MMR por IHQ<sup>49,50,59-64</sup>. En un estudio alemán con familias que cumplían criterios clínicos (Ámsterdam y Bethesda), se realizó el análisis de IMS y de la expresión de MLH1 y MSH2 por IHQ en 1119 casos. La sensibilidad de la IMS fue del 100%, mientras que el de la IHQ fue del 94%<sup>62</sup>. La sensibilidad de la IMS también varía en función del tejido en el que se realice<sup>65</sup>.

Se recomienda el estudio de la expresión de las proteínas por IHQ como primer paso en el estudio de familias con alta probabilidad de CCHNP (criterios de Ámsterdam), porque sugiere cuál es el gen mutado. En cualquier caso, debido a que la sensibilidad de la IHQ es incompleta, también se debería realizar el estudio de IMS. En los pacientes con un riesgo *a priori* moderado de CCHNP (criterios de Bethesda) se podría comenzar, indistintamente, por la IMS o la IHQ de las proteínas reparadoras<sup>51</sup>.

Las mutaciones en los genes *MMR* pueden ser puntuales (más del 70%) o debidas a grandes reordenamientos. En la mayoría de los casos estas mutaciones se presentan en heterocigosis. El análisis de mutaciones puntuales se realiza por PCR y secuenciación directa de la región codificante y las secuencias de unión intrón-exón de los genes de interés. Las grandes deleciones son más frecuentes en el gen *MSH2* (hasta el 30% de las mutaciones de este gen)<sup>66</sup>

que en *MLH1* y *MSH6* (entre el 5-20% de todas las mutaciones de estos genes)<sup>67</sup>. Una técnica para la detección de grandes deleciones es *Multiplex Ligation-Dependent Amplification* (MLPA, MCR-Holanda), que consiste en un sistema combinado de hibridación y amplificación por PCR seguido de electroforesis capilar (<http://www.mlpa.com>). Los resultados de MLPA se deben confirmar por estudios con ARN. La frecuencia de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* aparece reflejada en la Figura 1.

**Figura 1. Frecuencia de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.**



#### 4.4. Medidas de reducción de riesgo de cáncer: Seguimiento

##### 4.4.1. Recomendaciones para la detección precoz de CCR

Para el CCR, el seguimiento con colonoscopia ha demostrado detectar precozmente el CCR y los adenomas<sup>68-73</sup>. En un estudio con dos cohortes de miembros de 22 familias con CCHNP, se realizó el cribado de 133 individuos con colonoscopia cada 3 años y otros 119 individuos sirvieron como grupo control. En los sujetos a los que se les realizaron colonoscopias, la incidencia de CCR fue significativamente inferior (6 versus 16%); la tasa de CCR se redujo un 62% y; las tasas de mortalidad se redujeron significativamente (10 versus 26 muertes)<sup>70</sup>.



El intervalo de tiempo recomendado entre dos colonoscopias de seguimiento varía en las diferentes guías. No se dispone de estudios comparativos y los expertos recomiendan que el intervalo entre las colonoscopias no supere los dos años<sup>51</sup>. Aunque el estudio finlandés demostró que la colonoscopia trienal reducía significativamente la incidencia y mortalidad por CCR<sup>70</sup>, la secuencia adenoma-carcinoma está acelerada en los portadores de mutaciones en los genes *MMR*, por lo que son frecuentes los tumores de intervalo si la colonoscopia se realiza cada 3 años<sup>74</sup>.

En un estudio de 56 familias, el estadio del CCR al diagnóstico, fue más favorable en los pacientes diagnosticados por el cribado que en el resto. Sin embargo, hasta 21 cánceres se diagnosticaron con una colonoscopia “limpia” previa realizada en un intervalo de tres años<sup>71</sup>. En un estudio holandés, se observó que los cánceres de intervalo se diagnosticaban en estadios avanzados (a partir de estadio C de Dukes) sólo cuando el tiempo transcurrido desde la última colonoscopia había sido superior a los dos años<sup>24</sup>.

Varios estudios han demostrado que el riesgo de CCR antes de los 25 años es bajo<sup>34-36,75</sup>. En una serie de 246 casos con CCR en familias del Registro Nacional Holandés de CCHNP, sólo 2 pacientes (0,8%) tuvieron CCR antes de los 20 años y otro paciente entre los 20 y 25 años. Este grupo aconsejó comenzar el seguimiento entre los 20 y 25 años<sup>76</sup>. Igualmente, se valoró el riesgo de CCR en portadores mayores de 70 años. A partir de los 80 años el riesgo se considera bajo. La mayoría de los investigadores recomienda mantener el seguimiento por encima de los 70 años según el estado general del paciente, que se deberá valorar de manera individualizada.

La guía de la AGA recomienda realizar la colonoscopia cada 1-2 años, desde los 20-25 años de edad, y anualmente a partir de los 40 años<sup>52</sup>.

En un análisis de coste-efectividad que se realizó en pacientes recién diagnosticados de CCR, se ofrecía el análisis de IMS en función de la historia personal y familiar de cáncer, y si éste resultaba positivo, se realizaba el análisis de los genes *MMR*<sup>77</sup>. En el caso de encontrar

una mutación germinal, se analizaba la mutación en los familiares de primer grado del probando. A los portadores de mutación se les realizaba el cribado con colonoscopia. El coste-efectividad para los probandos y sus familiares con mutación fue de 7.556 dólares por año de vida ganado.

En las familias con CCR de tipo X, el riesgo de CCR es 2,3 veces superior al de la población general, pero no se ha encontrado mayor incidencia de otros tumores asociados relacionados con el CCHNP. En un estudio que comparó los resultados del seguimiento de familias con agregación de CCR con y sin IMS, se encontró una incidencia similar de adenomas, pero sólo se diagnosticó CCR en las familias con IMS<sup>78</sup>. Las guías recomiendan en estos casos un seguimiento menos intensivo con colonoscopia cada 3 años a partir de los 45 años o comenzando 10 años antes del primer diagnóstico de CCR en la familia<sup>51</sup>.

#### 4.4.2. Recomendaciones para la detección precoz de cáncer de endometrio

En un registro de 373 portadores de mutaciones pertenecientes a 70 familias, la mediana de edad de diagnóstico de cáncer de endometrio fue de 62 años, con un riesgo estimado de este tipo de tumor a lo largo de la vida del 54%<sup>37</sup>.

En un estudio de 269 mujeres de familias con sospecha de CCHNP, la ecografía transvaginal cada 1-2 años no detectó lesiones premalignas ni cáncer de endometrio<sup>79</sup>. Sin embargo, se diagnosticaron dos cánceres de endometrio durante el seguimiento, seis y veinticuatro meses después de la ecografía; ambos eran estadios iniciales.

Un estudio holandés de 41 mujeres de familias con CCHNP que se siguieron con ecografía transvaginal y aspirado endometrial en los casos sospechosos, después de 5 años de seguimiento, encontró 3 lesiones premalignas y un cáncer de endometrio precoz (8 meses después de una ecografía normal)<sup>80</sup>.

En un estudio finlandés de 175 mujeres a las que se les realizó ecografía transvaginal y aspirado endometrial, se encontraron 5 lesiones premalignas y 11 cánceres de endometrio (3 de intervalo y 6 se diagnosticaron por el aspirado con ecografía transvaginal normal)<sup>81</sup>.

Las guías recomiendan comenzar el cribado para cáncer de endometrio en las mujeres de familias con CCHNP a los 30-35 años<sup>51-52</sup>.

#### 4.4.3. Recomendaciones para la detección precoz de otras neoplasias

Algunos investigadores recomiendan el seguimiento del cáncer gástrico si hay agregación familiar (más de un caso de este tipo de tumor) en la familia con CCHNP<sup>82</sup>. Sin embargo, el grupo europeo hace esta recomendación para las familias procedentes de países con alta incidencia de cáncer gástrico (por ejemplo, en Japón y otros países asiáticos)<sup>51</sup>.

Algunos expertos recomiendan el cribado de los tumores de ovario y vías urinarias si se observa casos en la familia. Los métodos propuestos para el cáncer de ovario son la ecografía transvaginal y la determinación de CA 125, para los tumores urológicos, la citología de orina y la ecografía urológica<sup>83</sup>.

Los tumores de intestino delgado son infrecuentes pero un grupo holandés sugiere considerar pruebas de cribado no invasivas (por ejemplo, la cápsula endoscópica), y la evaluación del intestino delgado en portadores de mutación con complicaciones abdominales inexplicables o anemia ferropénica<sup>84</sup>.

Igualmente, se podría valorar la evaluación cutánea anual en las familias con el síndrome de Muir-Torre.

#### 4.5. Cirugías reductoras de riesgo

##### 4.5.1. Colectomía profiláctica

Los pacientes con CCHNP tienen un riesgo incrementado de tumores colorrectales sincrónicos y metacrónicos. Un estudio holandés señaló que el riesgo de un segundo CCR era del 16% a los 10 años<sup>73</sup>.

En un estudio reciente, se comparó la expectativa de vida de los pacientes con colectomía subtotal o parcial tras detectar CCR durante el cribado. Los resultados indicaron que la colectomía subtotal en pacientes  $\leq 47$  años mejoraba la expectativa de vida en 2,3 años, aunque no se evaluó la calidad de vida<sup>85</sup>.

En el caso de realizar una colectomía parcial siempre se debe continuar con la exploración endoscópica del intestino restante.

La opción de la colectomía profiláctica también se puede considerar en los portadores de mutación en los que se identifican adenomas durante el cribado o en los que no pueden llevar un seguimiento endoscópico por razones técnicas. Dado que no hay datos suficientes sobre los beneficios de la colectomía profiláctica en estos casos, se considera una opción, no una recomendación<sup>86</sup>.

#### 4.5.2. Histerectomía profiláctica y salpingo-ooforectomía bilateral

En un estudio de una cohorte de 315 mujeres portadoras de mutación, a 61 se les realizó histerectomía profiláctica y salpingo-ooforectomía bilateral<sup>87</sup>. Durante un seguimiento de diez años, no hubo ningún caso de cáncer de endometrio ni de ovario entre las que se intervinieron profilácticamente, mientras que entre las no operadas el 33% y el 5,5% desarrollaron cáncer de endometrio y de ovario, respectivamente.

La opción de la histerectomía y ooforectomía profilácticas se debería comentar con las pacientes, tras una discusión sobre la limitada sensibilidad de las medidas de seguimiento de los tumores ginecológicos. También cabría señalar que la cirugía profiláctica no elimina por completo el riesgo de cáncer. Por ejemplo, aunque la ooforectomía bilateral elimina el riesgo de cáncer primario de ovario, algunas mujeres desarrollan carcinomatosis peritoneal primaria<sup>88</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

## **JUSTIFICACIÓN**

---

El cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) origina aproximadamente el 3-5% de todos los casos de cáncer colorrectal (CCR), con un riesgo estimado a lo largo de la vida de CCR por encima del 70%. Igualmente, se relaciona con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de endometrio (aproximadamente un 45% a lo largo de la vida) y otros cánceres como los de ovario, intestino delgado, estómago, vías urinarias, vías biliares, glándulas sebáceas y cerebrales. El cribado de los pacientes con colonoscopia cada 1-2 años y la extirpación de pólipos es una medida efectiva para prevenir el CCR en el CCHNP, con reducción de la incidencia y mortalidad por CCR. Las medidas de cribado ginecológico con exploración ginecológica, ecografía transvaginal y aspirado endometrial tienen una eficacia menos demostrada para prevenir la aparición de cáncer de endometrio y de ovarios. Las recomendaciones de seguimiento para detectar precozmente otros tumores extraintestinales no están aceptadas de forma generalizada. Las cirugías profilácticas (colectomía, histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral) pueden ser una opción para algunos individuos con CCHNP.

Este estudio evalúa el valor añadido del uso de la colonoscopia, de las medidas de cribado ginecológico y de cáncer de estómago y tumores de vías urinarias en una cohorte de individuos con CCHNP que ha recibido asesoramiento genético. Los individuos pertenecen a familias de alto riesgo de CCHNP, según criterios internacionales, con o sin una mutación germinal identificada en los genes *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6*. El término adherencia se empleará para describir la cumplimentación de las recomendaciones a la frecuencia prescrita. De esta manera, se pretende caracterizar más fielmente las prácticas de cribado en las personas con riesgo de CCHNP en nuestro medio.

Igualmente, se valorará el impacto de las medidas de cribado en términos de detección de lesiones precancerosas y cáncer, para conocer la repercusión del cribado en nuestra población.

Además, se evaluarán las características de los pacientes sometidos a cirugías profilácticas, el momento y las circunstancias de su realización.

Por otra parte, este trabajo permitirá conocer las características epidemiológicas, clínico-patológicas, familiares y genéticas de los individuos con CCHNP en nuestro medio. Además, servirá para evaluar las estrategias de valoración del riesgo y de análisis genético. En este sentido, se emplearán tres modelos predictivos informáticos diferentes para la evaluación del riesgo de mutaciones y de desarrollar cáncer, lo que proporcionará una aproximación a su uso en la clínica.

Finalmente, este estudio tendrá el valor añadido de exhibir detalladamente el funcionamiento y la organización de una Unidad de Consejo Genético de reciente creación en nuestro país, por lo que servirá de modelo para otras Unidades ya en funcionamiento o de futura instauración.

## **OBJETIVOS**



## **OBJETIVOS**

---

Podemos resumir nuestros objetivos en los siguientes puntos:

### I) OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1) Proporcionar información detallada sobre las características socio-demográficas, clínicas, patológicas, familiares y genóticas de los individuos con cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) en nuestro medio.
- 2) Determinar la precisión de las características clínicas y de laboratorio para predecir la presencia de CCHNP y describir la utilidad de varias estrategias para identificar individuos con una mutación germinal en los genes reparadores de errores de emparejamiento de bases del ADN (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*).
- 3) Evaluar la adherencia a las recomendaciones de cribado para el CCHNP en los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) y en sus familiares.
- 4) Analizar el impacto de las medidas de cribado de CCHNP en la prevención y detección precoz de cáncer o lesiones precursoras.

### II) OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1) Comparar las características de las familias con criterios de Ámsterdam con y sin defecto del sistema reparador de errores de apareamiento de bases del ADN (MMR).

- 2) Validar los modelos predictivos PREMM<sub>1,2</sub>, MMRpro y Wijnen en una serie de individuos con sospecha clínica de CCHNP, comparar estos modelos entre sí y estudiar la combinación de los mismos con los datos de laboratorio (inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica) para predecir mutaciones germinales en los genes *MLH1* y *MSH2*.
  
- 3) Determinar las características epidemiológicas, familiares y moleculares de los individuos que cumplen las recomendaciones de cribado para el CCHNP, así como las de los pacientes sometidos a cirugías profilácticas (colectomía, histerectomía y/o salpingo-ooforectomía bilateral).

**MATERIAL**

## **MATERIAL**

---

### **1. ÁMBITO DE ESTUDIO**

---

El hospital Universitario de Elche está situado en la ciudad de Elche, en el sur de la provincia de Alicante. Se trata de un hospital general universitario. En 2007 contaba con 467 camas y atendía al departamento 20 de Salud de la Comunidad Valenciana, con una población de aproximadamente 290.000 habitantes<sup>89</sup>.

El Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Elche se fundó en 1987 bajo la dirección del profesor D. Alfredo Carrato Mena. Consta de 8 médicos de plantilla y 2 médicos residentes por año. Atiende a los departamentos 20 y 21 de Salud de la Comunidad Valenciana, con una población de aproximadamente 500.000 habitantes.

El Plan Oncológico de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana para el periodo 2002 a 2006 recogió entre sus prioridades la atención en cáncer hereditario. Para ofrecer esta prestación, se creó una red de Unidades de Consejo Genético en Cáncer. Dichas Unidades se ubicaron dentro de los Servicios de Oncología Médica de cuatro hospitales de la Comunidad Valenciana: Hospital Universitario La Fe, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Provincial de Castellón y Hospital General Universitario de Elche. Desde estas cuatro Unidades se atiende a toda la población de la Comunidad Valenciana en cáncer hereditario, según una sectorización establecida para cada departamento de Salud. Los síndromes hereditarios para los que se ofrece asesoramiento y estudio genético son: el cáncer de colon hereditario no polipósico, la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer de mama y ovario hereditario, el retinoblastoma hereditario, el síndrome de von Hippel-Lindau, las neoplasias endocrinas múltiples, el síndrome de Cowden y el síndrome de Peutz-Jeghers. Los protocolos de actuación y la explotación de los datos son comunes para todas las Unidades pero el funcionamiento de cada una es autónomo<sup>90</sup>.

La Unidad de Consejo Genético del Hospital General Universitario de Elche comenzó su funcionamiento en marzo de 2005 y está situada en la planta segunda del Anexo 1 del hospital. En la Unidad se atiende una población de aproximadamente 1.300.000 habitantes, correspondiente a los departamentos 16 a 22 de Salud de la Comunidad Valenciana (Hospital de Villajoyosa, Hospital de San Juan de Alicante, Hospital de San Vicente Raspeig, Hospital General de Alicante, Hospital de Elda, Hospital General de Elche, Hospital Vega Baja de Orihuela y Hospital de Torrevieja).

El trabajo asistencial en la Unidad de Consejo Genético del Hospital General Universitario de Elche se desarrolla en 2 días a la semana (martes y viernes) y el equipo consta de los siguientes miembros: un oncólogo, Dra. Carmen Guillén Ponce; dos biólogos, Dr. José Luis Soto Martínez y Dr. Víctor Manuel Barberá Juan; una enfermera: Dña. Raquel Perea Ibáñez; un administrativo y documentalista, Dña. Carmen Martínez Sevilla; y un psicooncólogo, Dña. Catalina Aupalat Suárez.

El laboratorio de la Unidad de Consejo Genético en Cáncer del Hospital General Universitario de Elche está ubicado en la planta tercera del Anexo 2 del hospital. El laboratorio está dirigido por el Dr. José Luis Soto Martínez y en él se realizan los análisis genéticos de cáncer de colon hereditario no polipósico para los individuos atendidos en las Unidades de Consejo Genético del Hospital General Universitario de Elche y del Hospital Universitario La Fe (departamentos de Salud 5-10 y 16-22 de la Comunidad Valenciana).

Desde que comenzó su funcionamiento hasta la actualidad, en la Unidad de Consejo Genético del Hospital General Universitario de Elche se ha atendido más de 1200 primeras visitas y se han identificado 440 familias con un síndrome hereditario de cáncer. Los individuos acuden a la Unidad remitidos desde los servicios de Atención Primaria y de Especializada de los departamentos de Salud correspondientes. Los servicios más demandantes son los de Oncología Médica, Digestivo, Ginecología, Cirugía y Medicina Interna.

Tras el asesoramiento genético y la valoración del riesgo en la Unidad de Consejo Genético, los individuos y sus familiares son remitidos con unas recomendaciones explícitas, verbales y por escrito, para la realización de las pruebas de cribado en sus hospitales de referencia, donde serán atendidos por los especialistas correspondientes. Se dispone de uno o dos especialistas de referencia en cada Servicio implicado en el cribado para cada uno de los hospitales de los que se derivan pacientes a la Unidad de Consejo Genético. En el caso del CCHNP, los médicos responsables del cribado son fundamentalmente digestólogos, cirujanos y ginecólogos de los hospitales de los departamentos 16-22 de Salud de la Comunidad Valenciana<sup>90</sup>.

## 2. PERIODO DEL ESTUDIO

El periodo del estudio para la inclusión de pacientes abarca desde el 1 de marzo de 2005 hasta el 31 de mayo de 2008. No obstante, se estudia información relevante del seguimiento de los pacientes hasta el 31 de mayo de 2009.

## 3. SUJETOS DEL ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio todos aquellos individuos con sospecha clínica (criterios de Ámsterdam y/o de Bethesda modificados) de CCHNP que se valoraron en la Unidad de Consejo Genético del Hospital General Universitario de Elche durante el periodo de estudio.

Se incluyeron para la evaluación del seguimiento clínico los individuos que cumplían las siguientes características:

- Criterios de Ámsterdam I/II.
- Criterios de Bethesda modificados con:
  - Inestabilidad de microsatélites o
  - Pérdida de expresión inmunohistoquímica de las proteínas MMR.
- Portadores de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.

Se incluyeron individuos afectados de cáncer (casos índice o no) e individuos sanos pertenecientes a familias con CCHNP, independientemente de tener mutación germinal identificada o no.

No se incluyeron en el estudio individuos con criterios de Bethesda modificados a los que no se les hubiera realizado ningún tipo de estudio molecular, excepto casos excepcionales con alta carga familiar (criterios de Bethesda modificados 4 y 5).

#### 4. VARIABLES ANALIZADAS

---

##### 4.1. Variables epidemiológicas y de filiación

---

1. Edad.
2. Sexo.
3. Nivel de estudios.
4. Situación laboral.
5. Departamento de referencia.
6. Servicio de procedencia.
7. Motivo de consulta: caso índice, familiar afectado, familiar sano.
8. Criterios clínicos: criterios de Ámsterdam I/II o criterios de Bethesda modificados.
9. Clasificación clínica final de riesgo.
10. Fecha de la primera consulta.
11. Fecha de éxitus.
12. Motivo de éxitus.

##### 4.2. Variables clínico-patológicas

---

1. Tipo de tumor consultado.
2. Fecha de diagnóstico.
3. Localización.
4. Tipo de resección.
5. Indicación de quimioterapia.

6. Tipo histológico.
7. Estadificación TNM.
8. Presencia de múltiples tumores.
9. Fecha de diagnóstico de segundo tumor primario.
10. Tipo de segundo tumor primario.
11. Tipo de resección de segundo tumor primario.
12. Tipo histológico de segundo tumor primario.
13. Estadificación TNM de segundo tumor primario.
14. Fecha de diagnóstico de tercer tumor primario.
15. Tipo de tercer tumor primario.
16. Tipo de resección de tercer tumor primario.
17. Tipo histológico de tercer tumor primario.
18. Estadificación TNM de tercer tumor primario.
19. Diagnóstico de adenomas colónicos.
20. Número de adenomas colónicos.
21. Fecha del primer diagnóstico de adenomas colónicos.
22. Histerectomía previa.

#### 4.3. Variables de la historia familiar

---

1. Número total de familiares de primer grado (del lado afectado de la familia).
2. Número total de familiares de segundo grado (del lado afectado de la familia).
3. Número de familiares de primer grado afectados de cáncer colorrectal (CCR).
4. Número de familiares de segundo grado afectados de CCR.
5. Número de familiares de primer grado afectados de cáncer de endometrio.
6. Número de familiares de segundo grado afectados de cáncer de endometrio.



7. Número de familiares de primer grado afectados de otros tumores relacionados con CCHNP (ovarios, estómago, páncreas, vías urinarias, vías biliares, cerebrales y adenomas sebáceos).
8. Número de familiares de segundo grado afectados de otros tumores relacionados con CCHNP.
9. Número de familiares de primer grado afectados de adenomas colónicos.
10. Número medio de adenomas colónicos en los familiares de primer grado.
11. Transmisión vía materna o vía paterna.

#### 4.4. Variables relativas al riesgo según los modelos predictivos

1. Riesgo de mutaciones germinales en los genes *MLH1* y *MSH2* según el modelo PREMM<sub>1,2</sub>.
2. Riesgo de mutaciones germinales en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* según el modelo MMRpro.
3. Riesgo de CCR según el modelo MMRpro (este modelo es el único que predice el riesgo de CCR).
4. Riesgo de cáncer de endometrio según el modelo MMRpro (este modelo es el único que predice el riesgo de cáncer de endometrio).
5. Riesgo familiar e individual de mutaciones germinales en los genes *MLH1* y *MSH2* según el modelo Wijnen.

#### 4.5. Variables relacionadas con el análisis molecular

1. Indicación de estudio de la inestabilidad de microsatélites (IMS).
2. Resultado del estudio de IMS: positivo, negativo.
3. Indicación de estudio de inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas MMR (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*).
4. Resultado de los estudios de IHQ de las proteínas MMR (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*).

5. Indicación del estudio de mutaciones puntuales de los genes MMR (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*).
6. Resultado del estudio de mutaciones puntuales de los genes MMR (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*): mutación, no informativo, variante de significado incierto o desconocido.
7. Indicación del estudio de grandes reordenamientos por MLPA de los genes MMR (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*).
8. Descripción del genotipo.

#### 4.6. Variables del cribado

---

1. Colectomía profiláctica.
2. Fecha de colectomía profiláctica.
3. Indicación de recomendación de colonoscopia.
4. Indicación de colonoscopia realizada.
5. Número de colonoscopias recomendadas.
6. Número de colonoscopias realizadas.
7. Indicación de colonoscopia con pólipo o cáncer.
8. Fecha de la primera colonoscopia de cribado.
9. Fechas de las colonoscopias realizadas.
10. Fecha de la primera colonoscopia con CCR.
11. Indicación de cirugía de CCR diagnosticado en el cribado.
12. Fecha de la cirugía de CCR diagnosticado en el cribado.
13. Tipo de cirugía de CCR diagnosticado en el cribado.
14. Estadificación del CCR diagnosticado en el cribado.
15. Fecha del primer episodio de pólipos adenomatosos en el cribado.
16. Número de pólipos extirpados en cada colonoscopia.
17. Lugar de realización de colonoscopias: hospital de referencia, centro privado.
18. Histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica.

19. Fecha de histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica.
20. Indicación de cribado ginecológico (exploración ginecológica, ecografía transvaginal y aspirado endometrial).
21. Indicación de cribado ginecológico realizado (exploración ginecológica, ecografía transvaginal y aspirado endometrial).
22. Fecha del primer cribado ginecológico (exploración ginecológica, ecografía transvaginal y aspirado endometrial).
23. Número de exploraciones de cribado ginecológico recomendadas.
24. Número de exploraciones de cribado ginecológico realizadas.
25. Fechas de las exploraciones de cribado ginecológico realizadas.
26. Fecha de diagnóstico de cáncer de endometrio.
27. Indicación de cirugía de cáncer de endometrio.
28. Tipo de cirugía de cáncer de endometrio.
29. Fecha de cirugía de cáncer de endometrio.
30. Estadificación TNM del cáncer de endometrio diagnosticado en el cribado.
31. Fecha de diagnóstico de cáncer de ovario.
32. Indicación de cirugía de cáncer de ovario.
33. Tipo de cirugía de cáncer de ovario.
34. Fecha de cirugía de cáncer de ovario.
35. Estadificación TNM del cáncer de ovario diagnosticado en el cribado.
36. Lugar de realización del cribado ginecológico: hospital de referencia, centro privado.
37. Indicación de otras recomendaciones de cribado.
38. Tipo de otro seguimiento indicado.
39. Fecha de inicio de otro seguimiento.
40. Número de seguimientos para otros tumores recomendados.

41. Número de seguimientos para otros tumores realizados.
42. Fecha de realización de los seguimientos para otros tumores relacionados con el síndrome.
43. Indicación de diagnóstico de otro tipo de cáncer.
44. Indicación de cirugía de otro cáncer.
45. Fecha de diagnóstico de otro cáncer.
46. Lugar de realización de otra prueba de cribado: hospital de referencia, centro privado.

## 5. ESTUDIO MOLECULAR

Todos los estudios genéticos se realizan tras el asesoramiento genético y previa firma del consentimiento informado. Se pueden dividir en tres tipos:

- Estudio de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6 por inmunohistoquímica (IHQ).
- Estudio de inestabilidad de microsatélites (IMS).
- Estudio de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.

### 5.1. Estudio de la expresión de los genes MMR por inmunohistoquímica

El material de estudio son cortes de tejido tumoral incluidos en parafina.

Tras un proceso de desenmascaramiento antigénico se procede a la tinción IHQ con anticuerpos monoclonales específicos para las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6<sup>49-50</sup>. La valoración IHQ se realiza en un microscopio.

El resultado del estudio para cada una de las proteínas analizadas se clasifica en: expresión normal, pérdida de expresión o no valorable.

### 5.2. Estudio de la inestabilidad de microsatélites

El material de estudio es el ADN extraído del tejido tumoral, ya sea criopreservado o incluido en parafina.

El análisis de la IMS se realiza mediante el estudio de los cinco marcadores de microsatélites del panel de Bethesda<sup>18,91</sup>. Estos marcadores son dos mononucleótidos

repetidos (*BAT26* y *BAT25*) y tres marcadores dinucleótidos repetidos (*D2S123*, *D5S346* y *D17S250*).

La metodología utilizada es PCR y electroforesis capilar.

El resultado se clasifica en: positivo, negativo o no valorable. Se considera que un tumor presenta inestabilidad cuando, al menos, dos de los marcadores analizados revelan un patrón electroforético anómalo o alargamiento del producto de PCR.

### 5.3. Estudio de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*

El material para el estudio de mutaciones germinales es ADN procedente de las células de sangre periférica. Se les extraen 3 ml de sangre venosa anticoagulada con EDTA.K3. No se requiere ninguna preparación previa del sujeto de estudio.

La muestra debe enviarse, a una temperatura que no exceda los 22 °C, al laboratorio de la Unidad de Consejo Genético. En el caso de que una muestra no pudiera recibirse en el laboratorio el mismo día de su extracción, se puede almacenar en un frigorífico (a 4° C) durante 24 horas y remitirse el día siguiente.

El aislamiento del ADN se efectúa a partir de 500 uL de sangre empleando MagNA Pure LC DNA Isolation Kits—Large Volume (Roche, Mannheim, Germany) automatizado en el robot MagNA Pure LC System (Roche).

Las muestras se extraen en triplicado, empleando dos alícuotas del ADN para el estudio y la alícuota restante se almacena a –35 °C.

El gen *MLH1* se localiza en 3p22.3, tiene un tamaño de 2524 pares de bases (pb) y 19 exones. El gen *MSH2* se localiza en 2p22-p21, tiene 3145 pb y 16 exones. El gen *MSH6* está localizado en 2p16, tiene 4263 pb y 10 exones.

Las mutaciones responsables del CCHNP pueden ser puntuales o por grandes reordenamientos.

### 5.3.1. Estudio de mutaciones puntuales

El tipo de mutaciones se estudia por PCR y secuenciación directa de la región codificante completa y las secuencias de unión intrón-exón de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.

La nomenclatura empleada en los estudios cáncer hereditario para clasificar los resultados es la siguiente:

- Positivo: cuando se detecta una mutación patogénica responsable del síndrome. Las mutaciones puntuales patogénicas son las que: originan una proteína truncada, se localizan en los sitios de unión (*splicing sites*) y las mutaciones con un cambio de un aminoácido que se han demostrado patogénicas previamente. Todas mutaciones se confirman por PCR independiente y secuenciación en ambas direcciones.
- No informativo: cuando no se detectan alteraciones responsables del síndrome en un individuo perteneciente a una familia sin una mutación patogénica identificada.
- Negativo: cuando no se detecta una mutación patogénica en un individuo perteneciente a una familia con una mutación patogénica conocida.
- Variante de significado incierto: cuando se detecta una mutación cuyo efecto clínico es desconocido.

### 5.3.2. Estudio de grandes reordenamientos genómicos

El estudio de grandes reordenamientos genómicos de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* se realiza cuando el estudio de mutaciones puntuales resulta no informativo o se detectan variantes de significado incierto.

El método empleado es *Multiplex Ligation-Dependent Amplification*, MLPA (MCR-Holland), que consiste en un sistema combinado de hibridación y amplificación por PCR seguido de electroforesis capilar.

En cada estudio, aparte de las muestras, se incluyen los controles internos del kit y muestras control positivas que han sido detectadas en el laboratorio con las sondas de MLPA y confirmadas con un procedimiento de RT-PCR. El método sigue los siguientes pasos<sup>92</sup>:

- Desnaturalización del ADN (20-500ng) calentando a 98 °C durante 5 minutos.
- Adición de las sondas y el buffer de MLPA e incubación a 60 °C durante 16 horas (las sondas contiguas hibridan sobre el ADN genómico que se explora).
- Adición de la enzima ligasa y el buffer de la ligasa. La etapa de ligación se lleva a cabo a 54 °C durante 15 min (la ligasa une las sondas contiguas que se han hibridado sobre el ADN diana).
- Inactivación de la ligasa calentando las muestras a 98 °C durante 5 minutos.
- Adición de cebadores, desoxinucleótidos y polimerasa, y desarrollo de la reacción de PCR siguiendo el siguiente programa: 35 ciclos de desnaturalización a 95 °C durante 30 segundos, hibridación a 60 °C durante 30 segundos y elongación a 72 °C durante 1 min, y una elongación final a 72 °C durante 20 min (se amplifican las sondas ligadas con empleo de unos cebadores universales).
- Análisis de los productos por electroforesis capilar en el equipo ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (PE Biosystems) o ABI PRISM 3130xl (PE Biosystems). (Se detectan los productos de PCR generados por las sondas al estar marcados con fluorógenos en su extremo 3'. Las sondas se identifican por su diferente tamaño molecular).
- Exportar los datos (tamaños de los fragmentos amplificados y áreas de los picos) a una hoja de Excel para el cálculo de los resultados.
- Cálculo de los resultados. El área de los picos se expresa como porcentaje de la suma del área de todos los picos del electroferograma de cada muestra. Estas áreas porcentuales se normalizan respecto a las áreas porcentuales de los

respectivos picos de una muestra de ADN control normal que se ha procesado en el mismo experimento.

Las alteraciones detectadas por MLPA se deben confirmar mediante estudios de ARN.

Los resultados son: presencia o ausencia de un gran reordenamiento genómico en el gen estudiado.

## 6. DEFINICIONES

---

Los diagnósticos de cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) se pueden diferenciar en dos grupos:

- **Diagnóstico de sospecha o presunción:** se realiza en la primera valoración del individuo en la Unidad de Consejo Genético tras la elaboración del árbol genealógico. Identifica a los individuos candidatos a la realización de estudios moleculares. Se trata de:
  - Individuos de familias que cumplen criterios de Ámsterdam I/II<sup>40,41</sup> e
  - Individuos que cumplen criterios de Bethesda modificados<sup>44</sup>.
- **Diagnóstico definitivo o final:** tras la realización de estudios moleculares y/o genéticos. Se identifica a los individuos candidatos a pruebas de cribado. Se trata de:
  - Individuos portadores de una mutación germinal en alguno de los genes *MLH1*, *MSH2* o *MSH6*. Serán individuos afectados de cáncer (casos índices o no) y familiares sanos portadores de una mutación germinal (habitualmente en heterocigosis).
  - Individuos con alta sospecha del síndrome pese a que los resultados de los estudios moleculares y/o genéticos no hayan permitido detectar ninguna mutación germinal patogénica. Se considerarán los siguientes:
    - Individuos de familias que cumplen criterios de Ámsterdam I/II e



- Individuos que cumplen criterios de Bethesda modificados y presentan alguna de las siguientes características:
  - Tumores con inestabilidad de microsatélites.
  - Tumores con pérdida de expresión de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6 por inmunohistoquímica (sobre todo estas dos últimas).
  - Individuos con una carga familiar de cáncer elevada (criterios de Bethesda modificados 4 y 5).

## **MÉTODO**

## **MÉTODO**

---

### **1. DESCRIPCIÓN**

---

Todos los pacientes enviados a la Unidad de Consejo Genético con diagnóstico clínico de sospecha de cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) fueron manejados de forma prospectiva siguiendo un protocolo similar<sup>90</sup>.

En la primera visita se recogieron los antecedentes personales y familiares mediante la elaboración de un árbol genealógico<sup>20</sup> para comprobar si se cumplían los criterios clínicos de sospecha de CCHNP (criterios de Ámsterdam I/II o criterios de Bethesda modificados). Los diagnósticos de cáncer en la familia se confirmaron por medio de informes clínicos y patológicos y/o la revisión de historias clínicas.

La opción del análisis molecular se consideró después de una sesión educativa sobre el proceso de consejo genético, en la que se proporcionaron datos básicos sobre los factores de riesgo de cáncer, la incidencia de CCR y de otro tipo de tumores relacionados con CCHNP, la susceptibilidad hereditaria del CCR, los posibles beneficios, los riesgos y las limitaciones de los estudios genéticos, y se revisaron las medidas de prevención primaria y secundaria recomendadas para las familias con CCHNP. De la misma manera, todos los individuos fueron valorados por una psicóloga para ser auxiliados en la toma de decisiones. Posteriormente, se procedió a la firma del consentimiento informado.

Para comenzar el estudio genético, se seleccionó un caso índice en cada familia (habitualmente una persona diagnosticada de cáncer a una edad temprana).

A continuación el protocolo de actuación fue el siguiente (Figuras 1 y 2):

- Si los individuos cumplían criterios de Ámsterdam I/II y había tejido tumoral disponible, eran candidatos al estudio de IMS e IHQ de las proteínas reparadoras de ADN (MLH1, MSH2 y MSH6):

- Si la IMS era positiva, se realizaba el estudio de mutaciones de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.
- Si la IHQ mostraba pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras, se estudiaba el gen concreto, que podría estar alterado según la pérdida de expresión (*MLH1*, *MSH2* o *MSH6*).
- Si la IMS o la IHQ no eran valorables, se estudiaban los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.
- Si la IMS y la IHQ eran normales, no se recomendaba estudiar mutaciones en los genes *MMR\**, aunque se podrían analizar IMS e IHQ en un segundo tumor de otro miembro afectado de la familia por si el primero fuera una fenocopia. Una fenocopia es un tumor esporádico en un miembro de una familia con un síndrome hereditario de cáncer.

\*En ocasiones, se estudió el gen *MSH6* porque algunas mutaciones germinales en este gen producen IMS normal o baja<sup>93</sup>.

- Si los individuos cumplían criterios de Ámsterdam y no se disponía de tejido tumoral, se estudiaban los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.
- Si los individuos cumplían criterios de Bethesda modificados y había tejido tumoral disponible, se analizaban la IMS y la IHQ. Si alguno de estos análisis resultaba alterado, se actuaba de acuerdo a lo expuesto anteriormente.
- Las familias en las que se detectaba una mutación patogénica, se ofrecía el estudio directo de la mutación a los individuos de riesgo de la misma.

Figura 1. Protocolo de actuación I: Criterios de Ámsterdam I / II.

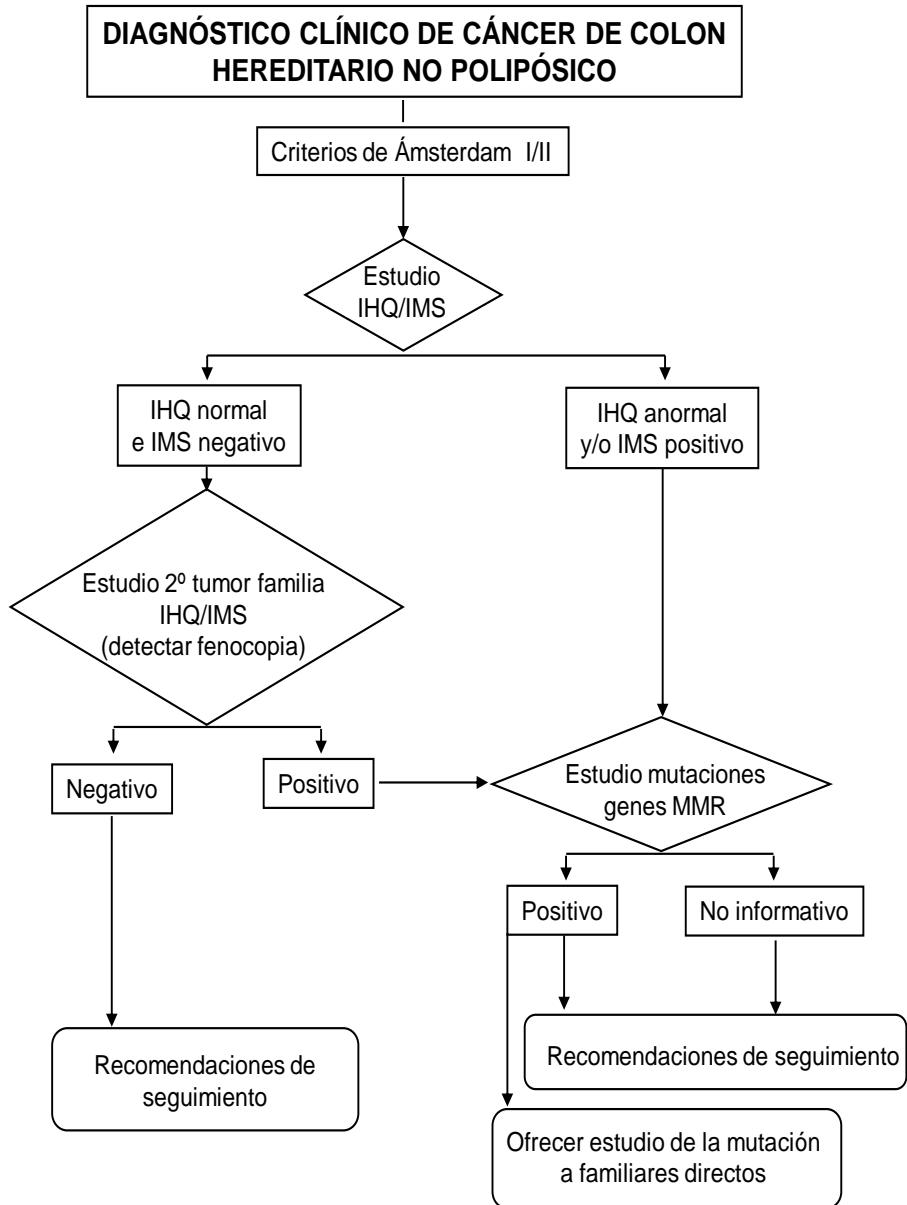
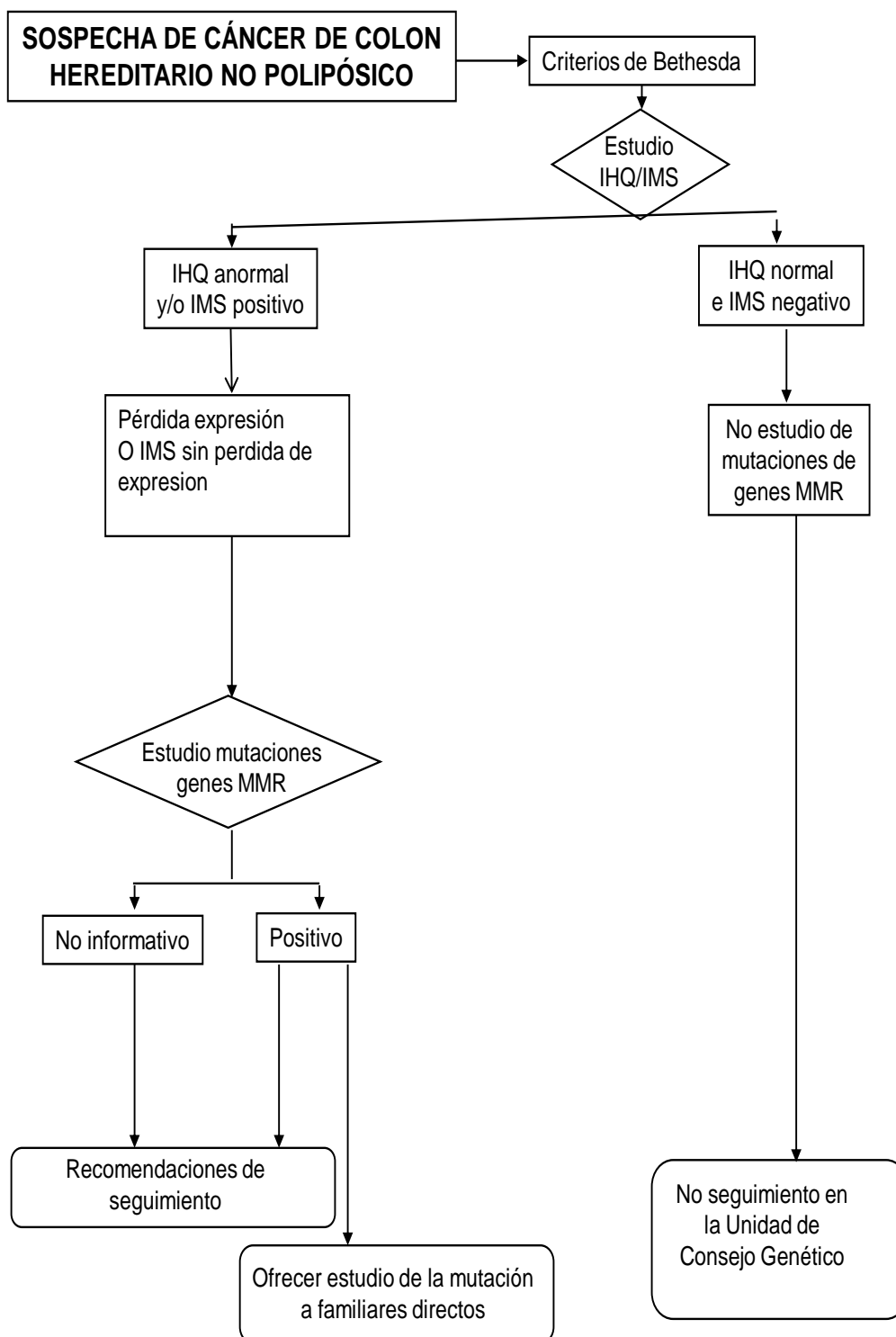


Figura 2. Protocolo de actuación II: Criterios de Bethesda revisados.



Se indicaron recomendaciones de cribado de alto riesgo a todos los individuos con diagnóstico clínico definitivo o con diagnóstico genético de CCHNP, siguiendo las pautas de las guías internacionales<sup>51</sup>. Las recomendaciones de cribado aparecen reflejadas en la tabla 1.

**Tabla 1. Recomendaciones de cribado de alto riesgo de CCHNP.**

TUMOR	EXPLORACIÓN	EDAD DE COMIENZO	INTERVALOS
Colon	Colonoscopia	25 años	2 años
		A partir de 40 años	1 año
Endometrio (+ ovario)	Examen ginecológico Ecografía transvaginal Aspirado endometrial+	35 años	1 año
Estómago*	Gastroscofia	35 años	2 años
T. urinario*	Ecografía Análisis de orina	35 años	2 años

\*Sólo si hay casos afectados en la familia de este tipo de tumores.

+Sólo sugerido por algunos autores.

A los individuos que cumplían criterios de Ámsterdam I sin alteración de la inestabilidad de microsátelites ni pérdida de la expresión de ninguna proteína MMR, sólo se les dio recomendaciones de cribado de CCR: realización de colonoscopia trienal a partir de los 45 años o 5 años antes del primer diagnóstico de cáncer en la familia<sup>42</sup>.

A todos los individuos considerados con diagnóstico clínico definitivo y/o genético de CCHNP se les informó de las opciones, ventajas, limitaciones y riesgos de los tratamientos quirúrgicos profilácticos (colectomía y/o histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral). La realización de alguna de estas intervenciones se basó siempre en una decisión personal del interesado, una vez informado.

La evaluación de la adherencia a las pruebas de cribado se realizó por entrevista personal o telefónica estructurada. Cuando se habían diagnosticado alteraciones en alguna de las pruebas

realizadas, es decir, lesiones premalignas (generalmente pólipos adenomatosos) o neoplasias, se solicitaban informes clínico-patológicos y/o se realizaba una revisión de la historia clínica del individuo en cuestión.

La valoración del riesgo por los modelos predictivos MMRpro, PREMM<sub>1,2</sub> y Wijnen se realizó a posteriori y no se utilizó para la toma de decisiones en la indicación del estudio de mutaciones de los genes *MMR* ni en el cribado.

## 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó la estadística descriptiva para todas las variables estudiadas.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se hizo a través de frecuencias relativas (porcentajes).

Se examinó la normalidad de las variables cuantitativas aplicando la prueba de Shapiro-Wilks y de Kolmogorov. Asimismo, se emplearon también las medidas de asimetría y apuntamiento (curtosis) de cada una de estas variables. La hipótesis de normalidad se rechazó si alguno de estos coeficientes estaba más alejado de cero que dos veces su error estándar. La media geométrica se empleó en las variables con asimetría positiva; la mediana se empleó en las variables con asimetría negativa; en las variables con simetría, se utilizó la media y la desviación estándar. Se recodificó las variables cuantitativas en variables cualitativas.

La variable edad aparecía expresada en tiempo truncado, de manera que los valores registrados correspondían al límite inferior en vez del centro del intervalo de exactitud. Por este motivo, se incrementó en +0,5 años cada una de las edades, y posteriormente se obtuvieron los índices estadísticos y los gráficos con los valores ya corregidos. De esta forma, aseguramos la exactitud en la medida de dicha variable cuantitativa continua.

La comparación de las variables cualitativas se realizó por la prueba de la chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher; mientras que para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó el test de la T de Student. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo.



La relación entre variables se estudió por medio de análisis univariados. Las variables relacionadas se introdujeron en modelos multivariantes de regresión logística.

El rendimiento de las diferentes pruebas diagnósticas se expresó en términos de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

Los diferentes puntos de corte y la eficacia diagnóstica de los modelos predictivos PREMM<sub>1,2</sub>, MMRpro y Wijnen se estudiaron por medio de curvas ROC.

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete SPSS (SPSS Software; SPSS Inc., Chicago, IL)<sup>94</sup>.

## **RESULTADOS**

## RESULTADOS

---

### 1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SERIE

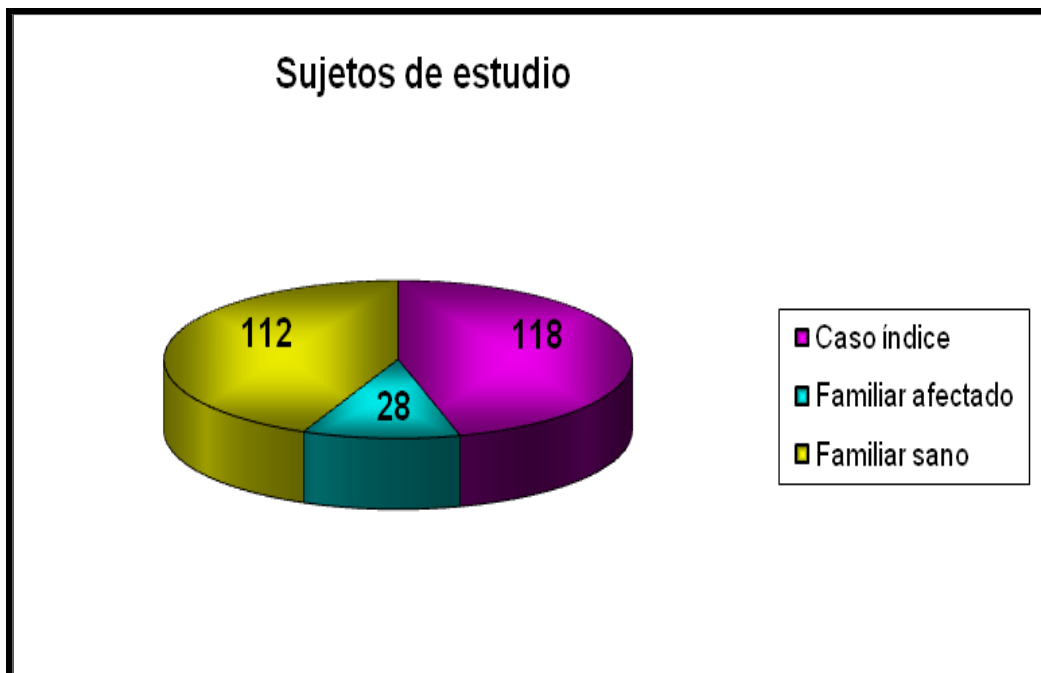
---

#### 1.1. Características de los sujetos estudiados

---

Se analizaron 258 individuos con diagnóstico clínico de sospecha de CCHNP. De ellos, 112 eran individuos sanos pertenecientes a familias de riesgo y 146 estaban afectados de cáncer. De los individuos afectados de cáncer, 118 (46%) se seleccionaron como casos índices. De los 118 casos índices, 15 habían fallecido previamente al inicio del estudio y se utilizó tejido tumoral conservado en parafina para los análisis moleculares. Ver Figura 1.

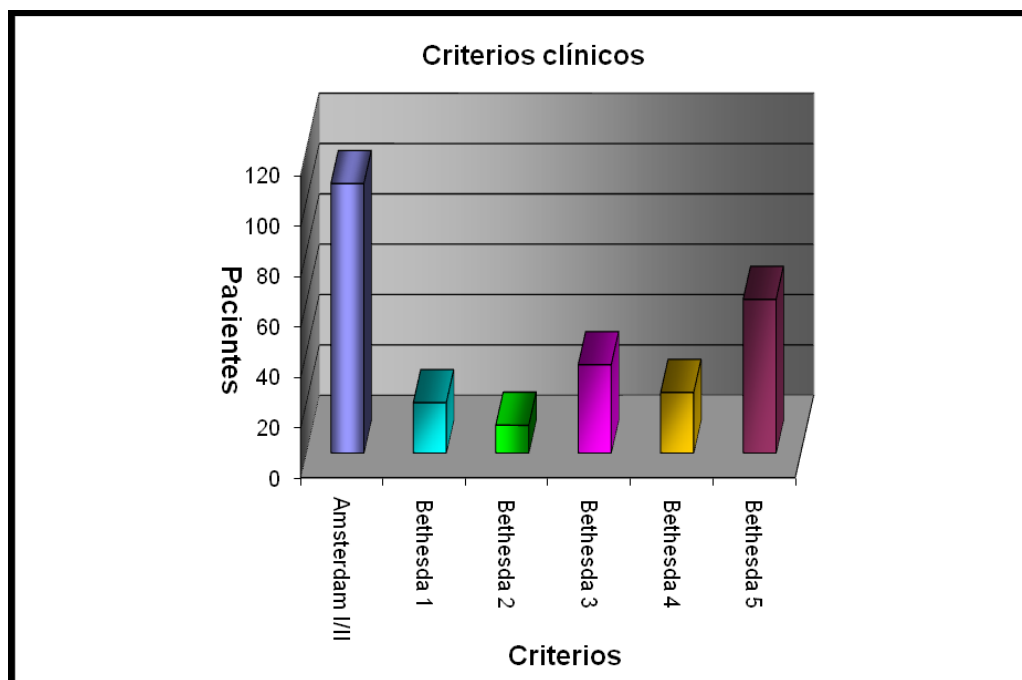
Figura 1. Distribución general de la serie.



Según los criterios clínicos, 146 individuos pertenecían a familias con criterios de Ámsterdam I/II, mientras que el resto cumplía alguno de los criterios de Bethesda modificados.

La distribución de los individuos según el criterio clínico por el que fueron remitidos a la Unidad de Consejo Genético se muestra en la Figura 2.

**Figura 2. Criterios clínicos.**



La mediana de edad de los individuos atendidos con sospecha clínica de CCHNP fue de 50,5 años (rango de 20,5 a 92,5 años), 189 individuos (73%) tenían menos de 60 años. La mayoría eran mujeres (57%).

De los 258 incluidos en la serie, 187 individuos (72,5%) no tenían ningún tipo de estudios o sólo estudios primarios, 42 (16,3%) habían realizado estudios secundarios y 29 (11,2%) tenían estudios universitarios.

En el momento de la primera consulta en la Unidad de Consejo Genético, 163 individuos (63,2%) eran trabajadores activos; 43 individuos (16,7%) estaban desempleados, jubilados o en situación de baja laboral; 45 personas (17,4%) se dedicaban a las labores del hogar; y 7 (2,7%) eran estudiantes.

El Servicio de referencia que más individuos derivó a la Unidad de Consejo Genético fue el de Oncología Médica, seguido del de Digestivo. La propia Unidad de Consejo Genético generó 70 consultas (27%). La mayoría de las consultas generadas en la Unidad de Consejo Genético fueron de familiares de casos índices (65 de los 70 individuos).

El departamento de Salud de la Comunidad Valenciana que más consultó fue el número 20, correspondiente al Hospital General Universitario de Elche; el segundo en orden de frecuencia fue el departamento 19 de Salud, correspondiente a los hospitales de Alicante y de San Vicente Raspeig. Del resto de los departamentos procedían 46 individuos, el 18% de las consultas. Las características de los individuos aparecen en la tabla 1.

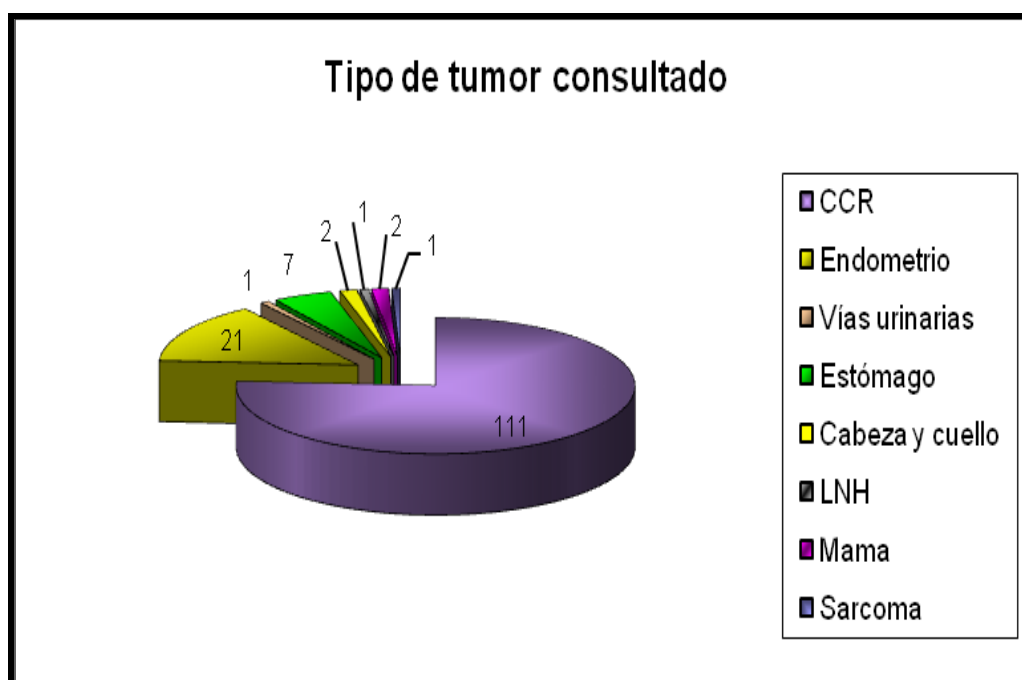
**Tabla 1. Características de los individuos de la serie.**

	No	%
Pacientes	258	
<b>Edad:</b>		
Media / Desv. Estándar	51,5 (15.7)	
Mediana / rango	50,5 / (20,5 – 92,5)	
< 60 años	189	73,25%
60 - 70 años	40	15,50%
> 70 años	29	11,24%
<b>Genero</b>		
Femenino	147	56,98%
Masculino	111	43,02%
<b>Servicio de referencia</b>		
Oncología médica	89	34,50%
Ginecología	9	3,49%
Digestivo	56	21,70%
Cirugía general	10	3,88%
Medicina familiar	20	7,75%
Consejo genético	70	27,13%
Otros	4	1,55%
<b>Área de referencia</b>		
La Villa Joiosa	5	1,93%
Alacant - San Joan	18	6,98%
Elda	8	3,10%
Alacant	46	17,82%
Elx	166	64,34%
Orihuela	15	5,81%
<b>Nivel de estudios</b>		
Ninguno	33	12,79%
Primarios	154	59,69%
Secundarios	42	16,28%
Universitarios	29	11,24%
<b>Situación laboral</b>		
Trabajador activo	163	63,18%
Trabajador no activo	43	16,67%
Ama de casa	45	17,44%
Estudiante	7	2,71%

## 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

De los 146 individuos con cáncer al inicio del estudio, 111 (76%) consultaron en la Unidad de Consejo Genético por el diagnóstico de cáncer colorrectal. En 21 mujeres (14,38%) fue el cáncer de endometrio el que motivó la consulta. Siete pacientes (4,8%) fueron derivados por cáncer de estómago. Ver Figura 3.

Figura 3. Tipo de tumor consultado.



### 2.1. Pacientes con cáncer colorrectal

#### 2.1.1. Edad de diagnóstico del cáncer colorrectal

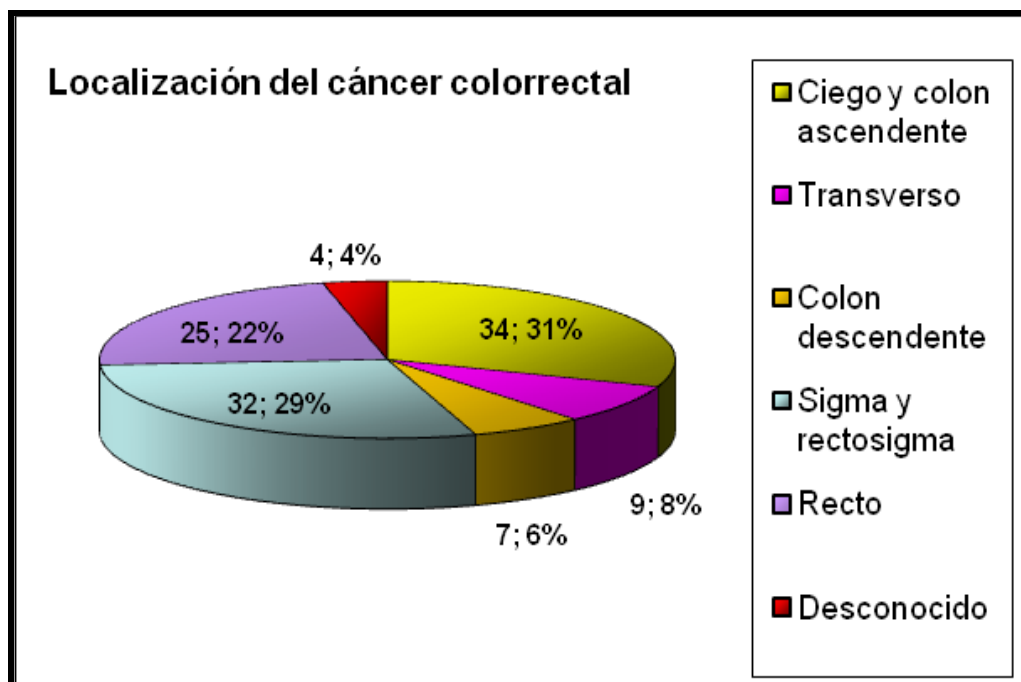
La edad media de diagnóstico de cáncer colorrectal en los pacientes estudiados fue de 52,21 años (desviación típica = 14,11 años; rango = 23,12 -85,54 años).

#### 2.1.2. Localización del cáncer colorrectal

De los 111 pacientes que consultaron por cáncer colorrectal, 34 pacientes (31%) tenían un cáncer localizado en el ciego, el colon ascendente o el ángulo hepático del colon. La siguiente

localización del cáncer colorrectal por orden de frecuencia, en nuestra serie, fue sigma y rectosigma con 32 pacientes (29%). Ver Figura 4.

Figura 4. Localización del cáncer colorrectal.

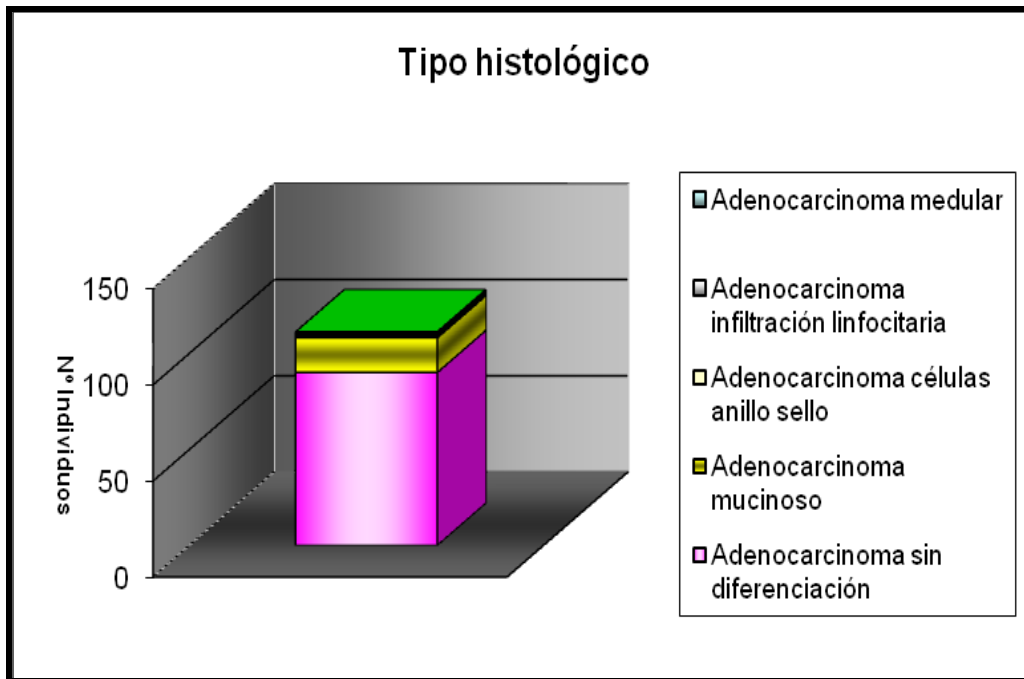


### 2.1.3. Tipo histológico

La mayoría de los pacientes se diagnosticaron de adenocarcinoma colorrectal sin especificar ninguna diferenciación. En dieciocho casos (16,2%) se detalló que se trataba de adenocarcinoma con diferenciación mucinosa; hubo un caso de adenocarcinoma con células en anillo; en otro se señaló que había infiltración con linfocitos peritumorales; sólo un sujeto tenía un adenocarcinoma medular. Ver Figura 5.



Figura 5. Tipo histológico.



#### 2.1.4. Estadificación TNM

De los 111 individuos que habían sido diagnosticados de cáncer colorrectal, 19 tenían un estadio tumoral I según la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2002; 28 pacientes tenían un estadio II; había 29 tumores de estadio III; y otros 29, metastásicos. Ver Figura 6.

#### 2.1.5. Tratamiento quirúrgico

Ciento seis pacientes (95,5%) con cáncer colorrectal fueron intervenidos quirúrgicamente de su tumor primario. A 32 pacientes se les realizó una hemicolectomía derecha; y a 66 una hemicolectomía izquierda o una resección anterior baja. Ver Figura 7.

Figura 6. Estadificación TNM.

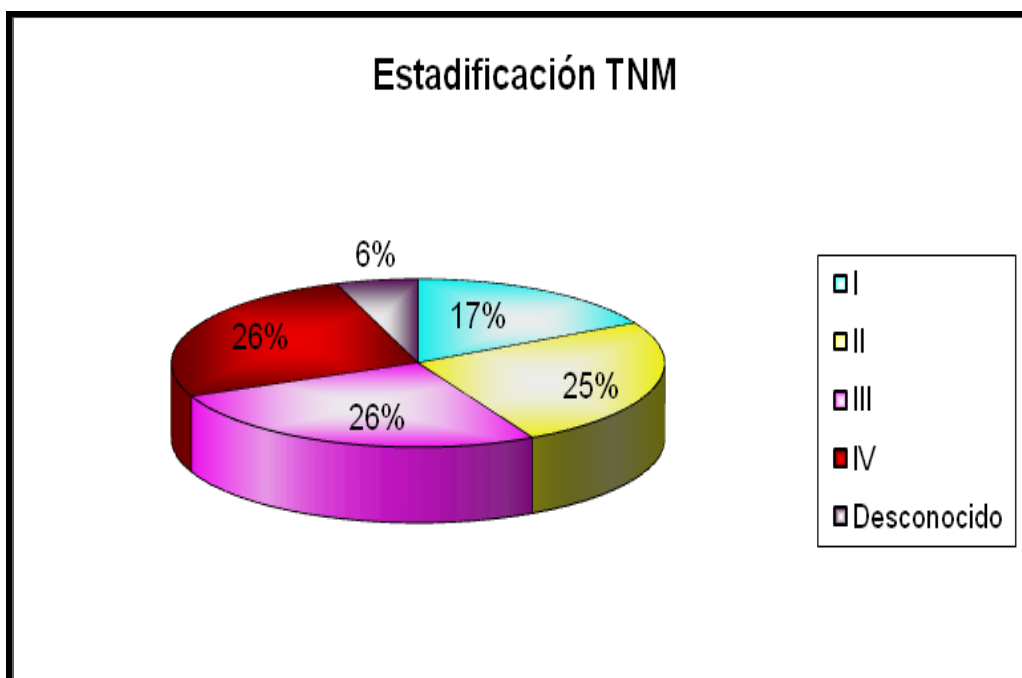
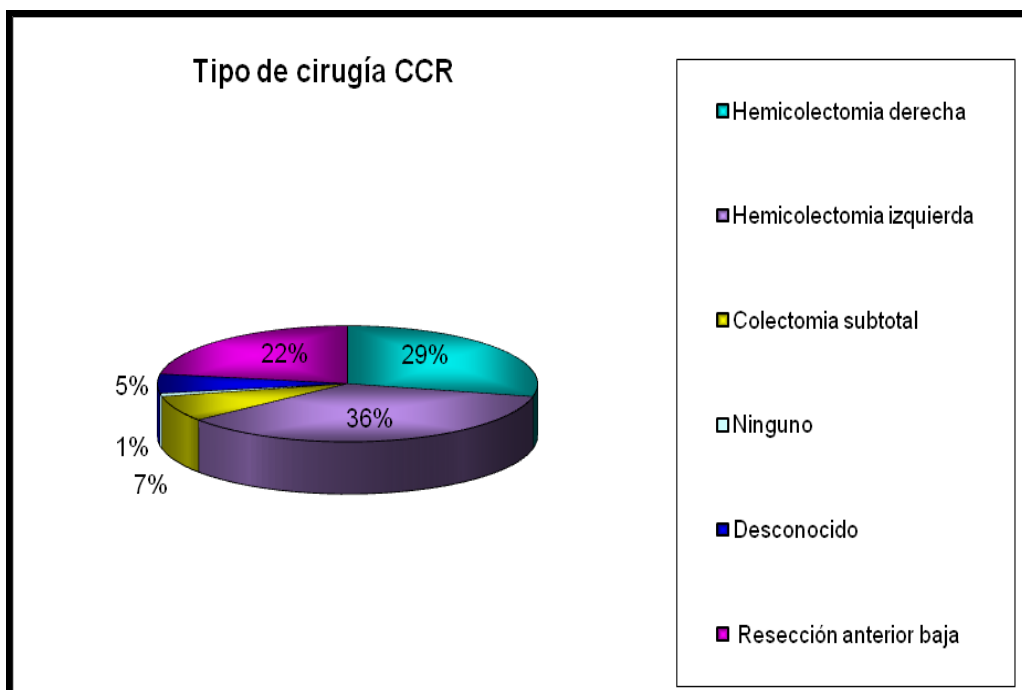


Figura 7. Tipo de cirugía del CCR.

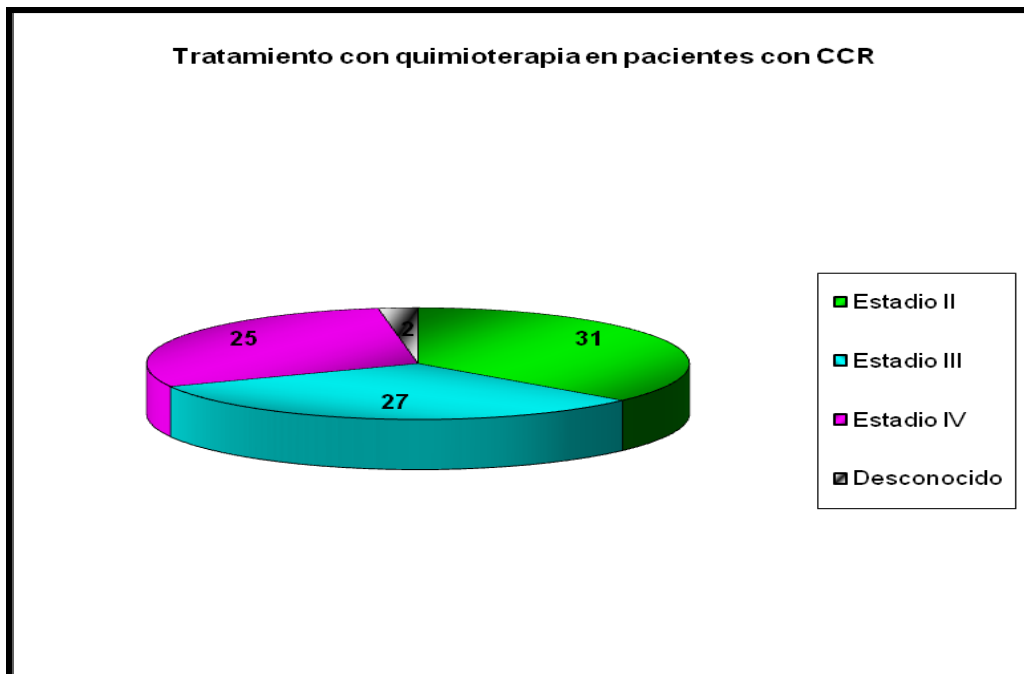


### 2.1.6. Tratamiento con quimioterapia

De los 111 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal, 85 tuvieron indicación de tratamiento con quimioterapia. De ellos, 58 pacientes (68,2%) con tumores en estadios II-III recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia; y 25 pacientes (29,4%) con CCR estadio IV recibieron quimioterapia paliativa. Figura 8.

Todos los pacientes fueron tratados con combinaciones de 5-fluorouracilo o fluoropirimidinas orales (capecitabina).

**Figura 8. Tratamiento con quimioterapia en pacientes con CCR.**



### 2.2. Pacientes con cáncer de endometrio

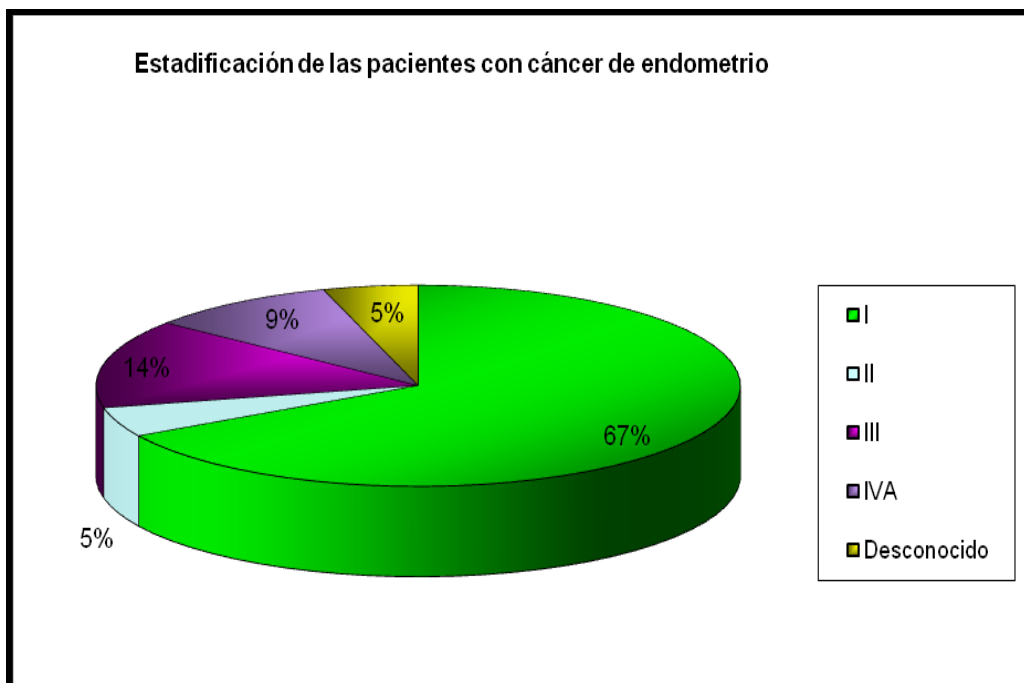
De las 21 mujeres que consultaron por cáncer de endometrio, 19 tenían un diagnóstico histológico de adenocarcinoma endometriode; otra paciente tenía un tumor adenoescamoso y la restante un adenocarcinoma con diferenciación sarcomatoide.

Según la clasificación de la FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) y AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) de 2002 del cáncer de

endometrio, 15 mujeres se diagnosticaron en estadios precoces I-II; tres pacientes con estadio III; y otras dos tenían tumores en estadio IVA. En un caso desconocemos la estadificación tumoral y los tratamientos que recibió. Ver Figura 9.

Todas las pacientes fueron tratadas con histerectomía y doble anexectomía y nueve recibieron algún tipo de tratamiento complementario, bien con radioterapia, braquiterapia, hormonoterapia o quimioterapia.

**Figura 9. Estadificación de las pacientes con cáncer de endometrio.**



La edad media de diagnóstico de cáncer de endometrio en esta serie fue de 54,24 años (desviación típica = 7,07 años; rango = 40,79-69,45 años).

### 2.3. Pacientes con múltiples cánceres

Veinticuatro pacientes tenían más de un cáncer en su primera visita a la Unidad de Consejo Genético. Estos pacientes representan el 9% de los individuos atendidos. Ver Figuras 10 y 11.

Figura 10. Individuos con múltiples tumores

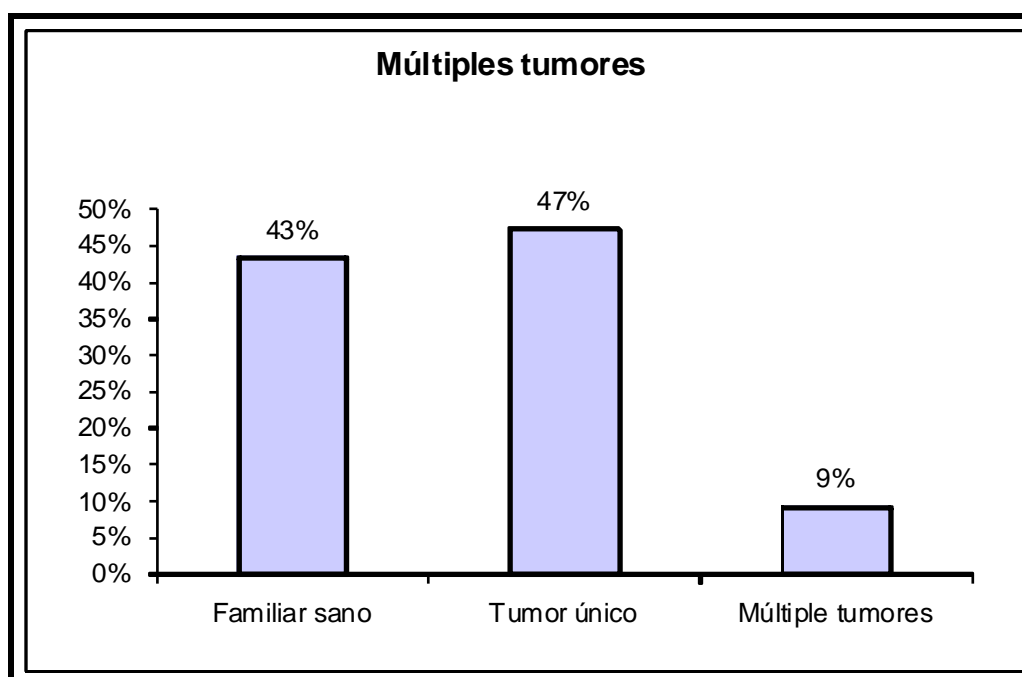
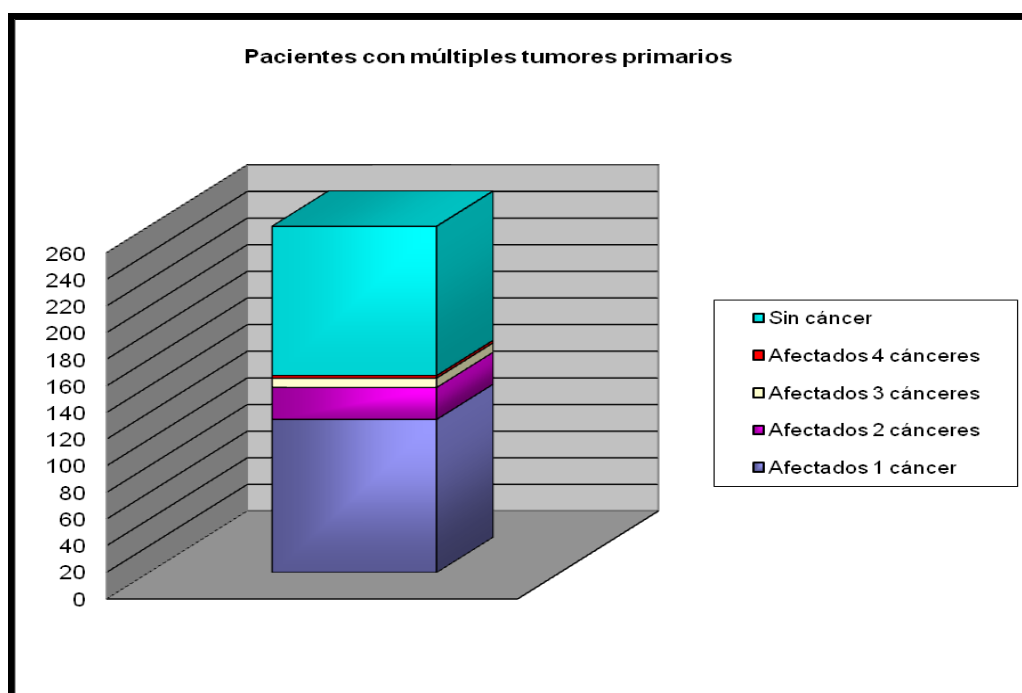


Figura 11. Número de tumores primarios



De los 24 pacientes con múltiples cánceres, 17 (70,8%) tenían dos; cinco (20,8%) tenían tres cánceres y dos pacientes (8,3%) estaban diagnosticados de cuatro tumores primarios.

De los 17 pacientes con dos tumores primarios, dos de ellos habían tenido dos cánceres colorrectales sincrónicos, y otros tres se habían diagnosticado de cánceres colorrectales metacrónicos. Tres mujeres habían tenido cáncer colorrectal y de endometrio. Una paciente se había diagnosticado de cáncer de endometrio y de ovario y otra de cáncer de endometrio y de estómago. El resto habían sido diagnosticados de cáncer colorrectal y algún otro tipo (cerebral, estómago, cérvix uterino, melanoma y cabeza y cuello). En la tabla 2 se recogen las características de los individuos con múltiples tumores primarios.

**Tabla 2. Pacientes con dos tumores primarios.**

<b>EDAD ACTUAL</b>	<b>SEXO</b>	<b>CRITERIOS CLÍNICOS CASO ÍNDICE</b>	<b>TUMORES</b>	<b>EDAD DIAGNÓSTICO</b>	
72	Hombre	Ámsterdam I/II	No	Cabeza y cuello CCR	41 70
42	Mujer	Ámsterdam I/II	Sí	Endometrio Ovario	41 41
78	Hombre	Ámsterdam I/II	Sí	CCR CCR	61 63
47	Mujer	Ámsterdam I/II	No	Endometrio CCR	46 47
42	Mujer	Ámsterdam I/II	Sí	CCR Cerebral	41 41
50	Hombre	Ámsterdam I/II	Sí	CCR CCR	48 49
81	Mujer	Bethesda 5	Sí	Estómago CCR	81 81
58	Mujer	Ámsterdam I/II	No	Endometrio CCR	41 44
62	Mujer	Bethesda 4	Sí	CCR Cérvix	42 54
69	Mujer	Bethesda 4	Sí	CCR Carcinoide ileal	65 65
61	Hombre	Ámsterdam I/II	Sí	Neurinoma del acústico	40 54
62	Mujer	Bethesda 5	Sí	Endometrio Estómago	51 60
55	Hombre	Bethesda 4	Sí	CCR CCR	52 52
39	Mujer	Bethesda 1	Sí	Melanoma CCR	36 37
77	Mujer	Bethesda 4	Sí	CCR CCR	74 75
68	Hombre	Ámsterdam I/II	Sí	CCR CCR	64 64
53	Mujer	Bethesda 4	Sí	CCR Endometrio	37 51

De los cinco individuos que tenían tres tumores primarios, dos se habían diagnosticado de tres cánceres colorrectales primarios (en un caso fueron sincrónicos y en otro, metacrónicos). Una mujer tenía dos cánceres colorrectales sincrónicos y un cáncer de endometrio. Otro individuo tenía un cáncer colorrectal y dos tumores metacrónicos de intestino delgado (uno ileal y otro yeyunal). En la tabla 3 se detallan las características de los individuos con tres cánceres primarios.

**Tabla 3. Pacientes con tres tumores primarios.**

<b>EDAD ACTUAL</b>	<b>SEXO</b>	<b>CRITERIOS</b>	<b>CASO ÍNDICE</b>	<b>TUMORES</b>	<b>EDAD DE DIAGNÓSTICO</b>
56	Hombre	Ámsterdam I/II	Sí	Ileon	40
				Yeyuno	46
				CCR	48
55	Mujer	Bethesda 4	Sí	CCR	54
				CCR	54
				CCR	54
91	Hombre	Bethesda 5	Sí	CCR	75
				CCR	87
				CCR	88
79	Mujer	Bethesda 2	Sí	Endometrio	57
				CCR	74
				CCR	74
79	Hombre	Ámsterdam I/II	Sí	Cabeza y cuello	59
				CCR	73
				Pulmón	73

Los individuos diagnosticados de cuatro cánceres primarios pertenecían a familias distintas y ambos cumplían criterios de Ámsterdam II. El primero fue una mujer de 56 años con un cáncer de íleon diagnosticado a los 44 años, dos cánceres colorrectales, uno diagnosticado a los 45 años y otro a los 51 años; también fue diagnosticada de cáncer de endometrio a los 46 años. El segundo fue un hombre de 88 años diagnosticado a los 61 años de cáncer de estómago y de un carcinoma epidermoide de piel; había tenido previamente un cáncer de cabeza y cuello y se diagnosticó a los 87 años de un linfoma no Hodgkin de tipo T. Algunos de los tumores de este último paciente, como el de cabeza y cuello, parecen más relacionados

con factores ambientales que con el CCHNP. En la tabla 4 se detallan las características de los pacientes con cuatro tumores primarios.

**Tabla 4. Pacientes con cuatro tumores primarios.**

<b>EDAD ACTUAL</b>	<b>SEXO</b>	<b>CRITERIOS</b>	<b>CASO ÍNDICE</b>	<b>TUMORES</b>	<b>EDAD DE DIAGNÓSTICO</b>
56	Mujer	Ámsterdam I/II	Sí	Intestino delgado	44
				Endometrio	46
				CCR	46
				CCR	51
89	Hombre	Ámsterdam I/II	No	Cabeza y cuello	49
				Epidermoide piel	78
				Estómago	78
				Linfoma no Hodgkin	87

#### 2.4. Individuos con adenomas cólicos

Treinta y siete individuos tenían pólipos adenomatosos en el colon, el 14,34% de los 258 individuos atendidos en la Unidad de Consejo Genético con sospecha de CCHNP.

La mediana de adenomas entre los individuos sanos fue de 2 (rango = 1 -20), mientras que entre los que tenían cáncer fue de 4 (rango = 1-37). Ver tabla 5.

**Tabla 5. Número de adenomas de colon**

	No	%
Individuos	258	
<b>Pólipos en individuos sanos</b>		
Desc	1	1%
No	102	91%
Si	9	8%
Mediana / rango	2 / (1-20)	
<b>Individuos con diagnóstico de cáncer</b>		
Desc	6	4%
No	112	77%
Si	28	19%
Mediana / rango	4 / (1-37)	



Si se evaluaba el número de pólipos cólicos entre los que tenían alguna colonoscopia previa con pólipos, la mediana era de 3 adenomas. La edad media de la primera colonoscopia con pólipos en estos pacientes fue de 52 años (desviación típica = 14,5; rango = 26-85 años).

### 3. CARACTERÍSTICAS DE LA HISTORIA FAMILIAR

---

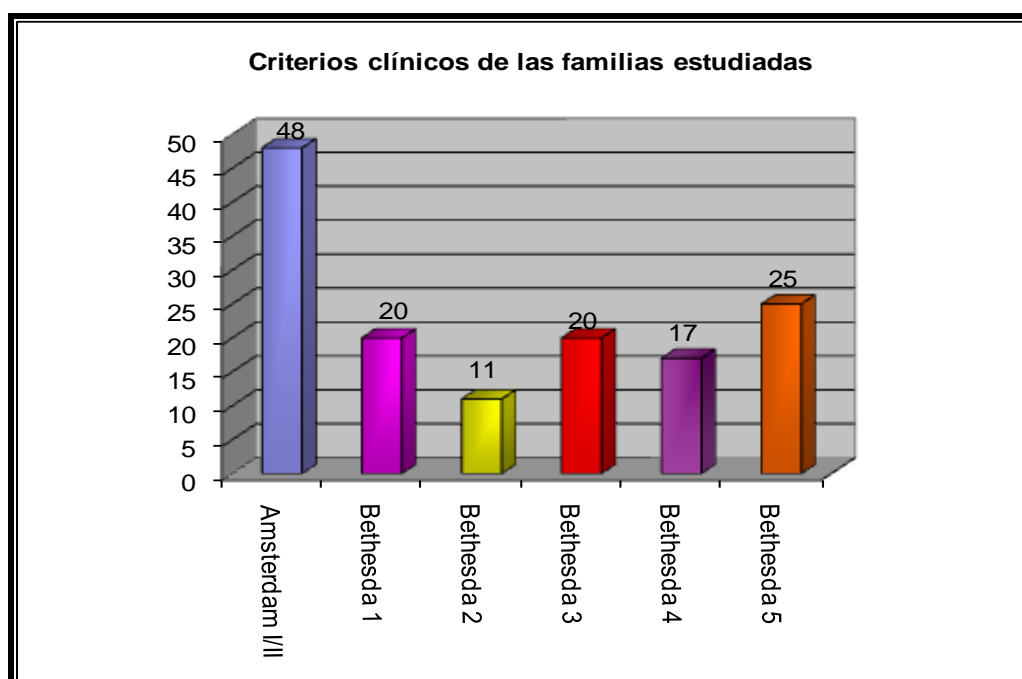
#### 3.1. Criterios de diagnóstico clínico

---

Los 258 individuos atendidos con la sospecha clínica de cáncer colorrectal hereditario no polipósico en nuestra Unidad pertenecían a 141 familias. El número medio de individuos valorados en la Unidad por cada familia fue de 1,9.

De las 141 familias, 48 (34%) cumplían criterios de Ámsterdam. En la figura 12 aparecen los criterios clínicos de las familias estudiadas.

**Figura 12. Criterios clínicos de las familias estudiadas.**



#### 3.2. Características del árbol genealógico

---

En la tabla 6 se resumen las características de las familias evaluadas. El tamaño de las mismas fue grande; los individuos estudiados tenían una mediana de cinco familiares de

primer grado (rango de 1 a 17 familiares) y nueve de segundo grado (rango de 2 a 34 familiares).

Respecto a los familiares de primer grado, el 42% (108 individuos) tenía un familiar de primer grado con cáncer colorrectal, y el 19% (50 individuos) tenía dos o más familiares de primer grado afectados de cáncer colorrectal. El 16% (40 individuos) tenía un familiar de primer grado con cáncer de endometrio; y un 48% (123 individuos) tenía un familiar de primer grado afectado de otro cáncer relacionado con el cáncer de colon hereditario no polipósico.

En cuanto a los familiares de segundo grado, hasta el 45% (56 individuos) tenía al menos un familiar con cáncer colorrectal, y un 13% (36 individuos) tenía, al menos, uno con cáncer de endometrio.

El número de familias que tenía algún miembro con adenomas colónicos fue de 45. La mayoría incluía un solo miembro con pólipos (rango: 1-4, media: 1,38 individuos). La media de número de pólipos adenomatosos en estas familias fue de 5,53 (rango: 1-30 pólipos).

**Tabla 6. Historia familiar de primer y segundo grado**

	Primer grado		Segundo grado	
	No	%	No	%
Pacientes	258		258	
<b>Número total de familias</b>				
Mediana / rango	5 / (1 - 17)		9 / (2 - 34)	
0	-		3	1%
1-2	24	9%	4	2%
3-4	56	22%	20	8%
5-6	74	29%	45	17%
7-8	52	20%	52	20%
9-10	27	10%	26	10%
+11	25	10%	107	41%
Desc	-		1	0%
<b>Número de familias afectadas por CCR</b>				
Mediana / rango	1 / (1 - 6)		1 / (1 - 4)	
0	100	39%	142	55%
1	108	42%	60	23%
2	31	12%	38	15%
3	13	5%	14	5%
+4	6	2%	4	2%
<b>Número de familias afectadas por cáncer de endometrio</b>				
Mediana / rango	1 / (1-3)		1 / (1 - 3)	
0	207	80%	223	86%
1	40	16%	27	10%
2	6	2%	6	2%
3	5	2%	2	1%
<b>Número de familias afectadas por otros tumores</b>				
Mediana / rango	1 / (1-3)		1 / (1 - 6)	
0	134	52%	118	46%
1	95	37%	92	36%
2	16	6%	32	12%
3	12	5%	10	4%
+4	-		6	2%
Desc	1	0%	-	

### 3.3. Características de los progenitores

---

En 138 individuos pertenecientes a 70 familias distintas, el árbol genealógico sugirió una transmisión por vía materna. Sin embargo, en los 93 individuos pertenecientes a 63 familias diferentes, éste orientó a una transmisión por vía paterna. En los 27 individuos restantes se desconocía si la transmisión era materna o paterna.

Entre los progenitores de los lados afectados de la familia, hubo 176 que habían sido diagnosticados de cáncer. La edad media del diagnóstico de neoplasia fue de 60,8 años (desviación estándar de 14,2 años) si el progenitor afectado era la madre, y de 59,6 años (desviación estándar de 12,3 años) si el progenitor afectado era el padre. En el caso de las madres afectadas por cáncer, más del 80% (87 mujeres) habían sido diagnosticadas de cáncer colorrectal o de cáncer de endometrio. En el caso de la transmisión por vía paterna, la mayoría de los padres afectados (73,13%, 49 individuos) presentaban cáncer colorrectal o de estómago. En la tabla 7 se detallan los tipos tumorales encontrados en los progenitores con más frecuencia.

Del total de los progenitores identificados, se realizó estudio de mutaciones en alguno de los genes *MMR* en el 31,4% (55 de los progenitores identificados, 36 madres y 19 padres). Treinta y dos progenitores (23 madres y 9 padres) presentaban alguna alteración genotípica. La descripción de las alteraciones encontradas en los progenitores se detalla en la tabla 8.

**Tabla 7. Características de los progenitores**

	Madre		Padre	
	No	%	No	%
<b>Individuos</b>	138		93	
<b>Vivo</b>				
No	64	48%	71	76%
Si	74	52%	22	24%
<b>Afectado por cáncer</b>				
No	30	22%	26	28%
Si	108	78%	67	72%
<b>Edad al diagnóstico</b>				
Media / Desv. Estándar	60.8 (14.2)		59.6 (12.3)	
Mediana / rango	62 / (26 - 88)		61 / (36 - 87)	
<b>Tipo de cáncer</b>				
Colorrectal	58	44%	33	35%
Endometrio	29	22%	-	
Vías urinarias	1		-	
Cerebral	1		1	
Ovario	3	2%	-	
Estómago	5	4%	15	16%
Otros	7	5%	14	15%
<b>Descripción de otros:</b>				
Cervix	1		-	
Mama	3		-	
Ovario	1		-	
Tiroides	1		-	
Vías biliares	1		3	
Vías urinarias	-		1	
Páncreas	-		2	
Pulmón	-		4	
Vejiga	-		2	
Próstata	-		1	
Hígado	-		1	
Piel	-		1	
Origen primario desconocido	-		2	
Desc	4		-	
<b>Múltiples tumores</b>				
No	116	84%	87	93%
Si	22	16%	6	

**Tabla 8. Historia familiar: descripción del genotipo de los progenitores**

	Madre	Padre	%
Individuos	No	No	93
	138		
<b>Estudio genético</b>			
<b>No</b>	102 74%		74 80%
<b>Sí</b>	36 26%		19 20%
<b>Descripción del genotipo</b>			
Arg1068Stop (exon 5) MSH6	3	c.222_223delTC (exon 2) MSH2	1
Arg911X MSH6	3	Gly244Asp (exon 9) MLH1	2
c.3262insC;p.1088fsTer1092 MSH6	1	I145M MSH2	2
c.3320delA;p.Asp1107Val fs.X8	1	IVS10+12 A>G MSH2	2
c.387_388delTC (exon 3) MSH2	2	V878A MSH6	2
Delección exon 7 MSH2	1		
G244D MLH1	2		
Lys618Ala (exon 16) MLH1	2		
V878A MSH6	6		
Val878Ala (exon 4) MSH6	2		
Desc	85		

#### 4. RESULTADOS DEL ESTUDIO MOLECULAR Y GENÉTICO

##### 4.1. Análisis de inestabilidad de microsatélites

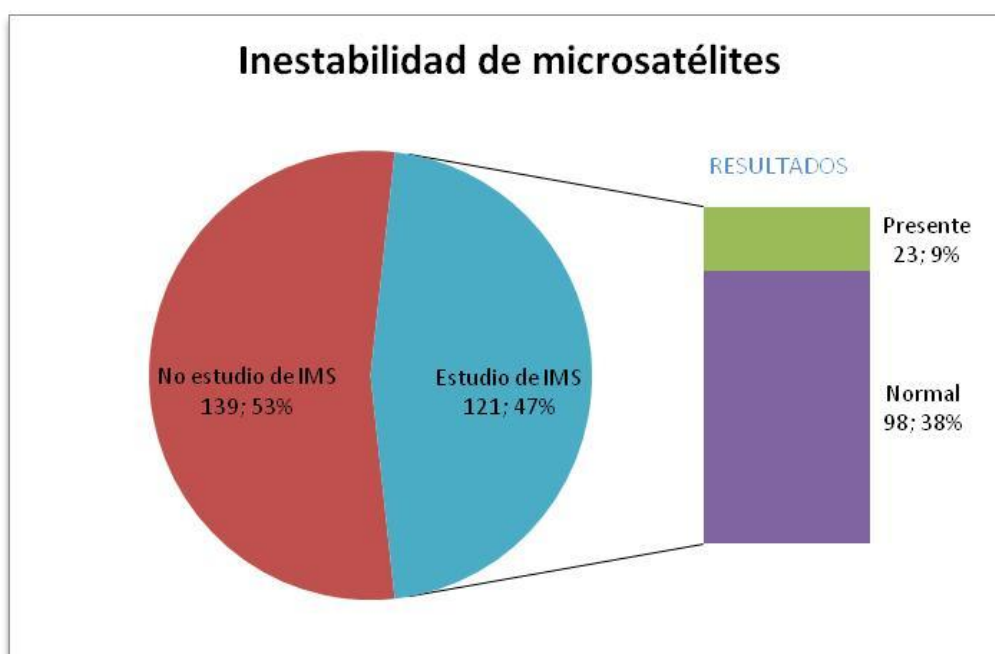
El análisis de inestabilidad de microsatélites (IMS) se realizó en 121 individuos. De ellos, 106 fueron casos índices y 15 fueron familiares afectados con cáncer pertenecientes a familias con alta carga familiar de cáncer, en las que el resultado de IMS en el caso índice fue negativo (para descartar que se tratara de una fenocopia).

Del total de individuos analizados, sólo 23 (19%) presentaron IMS positiva. Ver Figura 13.

Entre los individuos pertenecientes a familias que cumplían criterios de Ámsterdam I/II (105), 36 eran casos índice pertenecientes a familias diferentes. Hubo 4 de estos individuos a los que no se les estudió la IMS y se estudiaron directamente para mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*. De los 32 casos restantes, 24 (75%) no presentaban inestabilidad y sólo 8 (25%) tuvieron inestabilidad alta.

Entre los individuos que cumplían criterios de Bethesda (153), a 81 se les hizo el estudio de la IMS. La inestabilidad fue alta en 13 (16%) individuos, mientras que 68 (83,95%) no presentaban inestabilidad. Cabe destacar que en este grupo, todos los individuos que tenían inestabilidad cumplían alguno de los 3 últimos criterios de Bethesda.

**Figura 13. Análisis de inestabilidad de microsatélites.**



#### 4.2. Análisis de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6 por inmunohistoquímica.

El análisis de la expresión de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* por inmunohistoquímica se realizó en 110 tumores.

En 30 casos hubo pérdida de expresión de, al menos, un gen *MMR*. En tres casos hubo pérdida de expresión de las tres proteínas (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*), en 9 de *MSH2* y *MSH6*, en 13 de *MLH1*, en 4 de *MSH6* y en uno de *MSH6* sólo.

En la tabla 9 aparecen los estudios que se realizaron por inmunohistoquímica de las proteínas *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.

**Tabla 9. Expresión de MLH1, MSH2 y MSH6 por inmunohistoquímica (IHQ).**

<b>Estudio IHQ de alguna proteína MMR</b>		
No	148	57%
Sí	110	43%
<b>Resultado del estudio IHQ de MLH1</b>		
Normal	94	85%
Anormal	16	15%
<b>Resultado del estudio IHQ de MSH2</b>		
Normal	97	88%
Anormal	13	12%
<b>Resultado del estudio IHQ de MSH6</b>		
Normal	93	85%
Anormal	17	15%

De los 105 individuos que pertenecían a familias con criterios de Ámsterdam, 36 eran casos índice. De estos, a 7 no se les realizó el estudio de IHQ (4 sí se analizaron para IMS y 3 se sometieron directamente al estudio genético). De los 29 que se estudiaron para IHQ y tuvieron un resultado valorable, 13 (44,83%) perdían la expresión de alguno de los genes MMR, mientras que en los 16 (55,17%) restantes el resultado fue normal.

De los individuos con criterios de Bethesda (153), en 74 se obtuvo el resultado de la IHQ de los genes MMR. De estos, 15 (20,27%) tuvieron pérdida de expresión de algunos de los genes, mientras que 59 (79,73%) el resultado fue normal.

#### 4.2.1. Resultados de la combinación de los análisis de IMS e IHQ

En total hubo 104 individuos que se analizaron para IMS e IHQ de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6. La IMS fue alta en 18 de estos casos. Mientras que en 24 casos hubo pérdida de expresión de alguna proteína por IHQ.

De los individuos con IMS alta (n =18), 15 tenían pérdida de expresión de una o más proteínas reparadoras. La tabla 10 resume los resultados de los estudios de ambas pruebas.



**Tabla 10. Resultados de los individuos analizados para IMS e IHQ.**

		IHQ		
		Normal	Anormal	
IMS	Normal	77	9	86
	Anormal	3	15	18
		80	24	104

En la tabla 11 se indica cuáles eran las proteínas que no se expresaban en los individuos con IMS alta a los que se les realizó el estudio inmunohistoquímico de MLH1, MSH2 y MSH6. En algunos tumores había pérdida de expresión de más de una proteína.

**Tabla 11. Resultados de la IHQ en los individuos con IMS alta.**

IHQ			
	MLH1	MSH2	MSH6
Normal	12	11	8
Anormal	6	7	10

Hubo pérdida de expresión de MLH1 en 6 tumores, de MSH2 en 7 y de MSH6 en 10. En total se encontraron 6 mutaciones germinales en estos pacientes, 3 grandes deleciones del gen *MSH2* y 3 mutaciones puntuales en el gen *MSH6*.

#### **4.3. Análisis de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6***

##### **4.3.1. Rastreo de mutaciones puntuales**

El rastreo de mutaciones puntuales de los genes reparadores se efectuó en 124 individuos, entre casos índices y estudios directos a familiares. Se analizaron mutaciones puntuales sólo en el gen *MLH1* en 37 individuos, en el gen *MSH2* en 13 y en el gen *MSH6* en 42 individuos. En

24 casos se analizaron los tres genes (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*); en 2 se estudiaron *MLH1* y *MSH2*; y en 6 casos se estudiaron *MSH2* y *MSH6*.

En 6 individuos se identificó una mutación patogénica en el gen *MLH1*; mientras que en 13 casos se encontró una variante de efecto desconocido. Se diagnosticaron 9 portadores de mutaciones patogénicas en el gen *MSH2*, y hubo otros 2 casos de variantes de efecto desconocido en este gen. Nueve individuos fueron portadores de una mutación puntual patogénica de *MSH6*, mientras que en 14 se detectó una variante de significado incierto.

Las figuras 14, 15 y 16 resumen los análisis realizados y los resultados de los estudios de mutaciones puntuales en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.

**Figura 14. Estudio de mutaciones puntuales en el gen *MLH1*.**

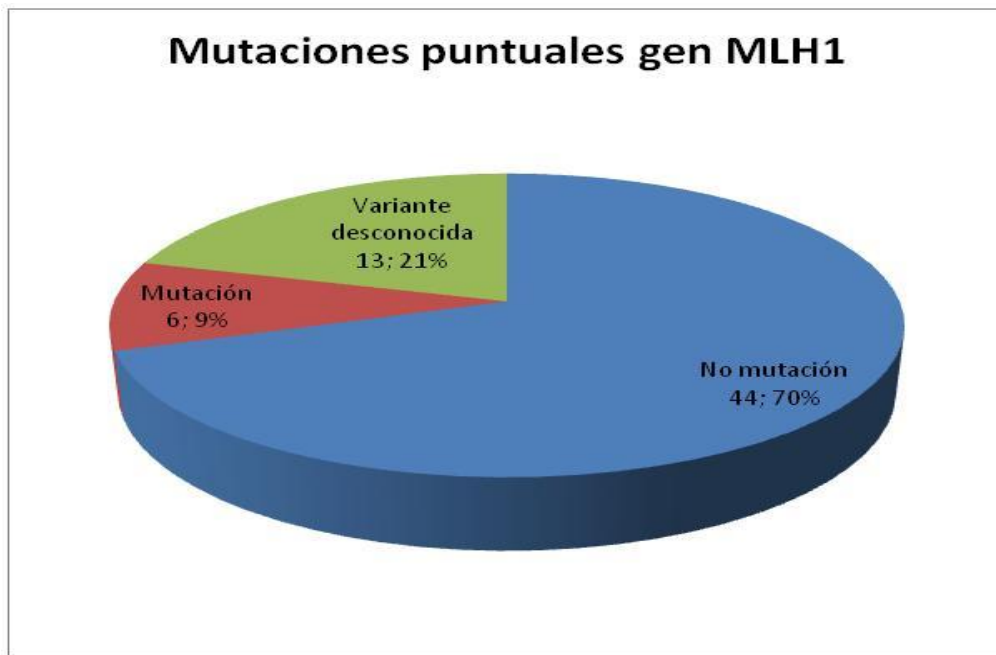


Figura 15. Estudio de mutaciones puntuales en el gen *MSH2*

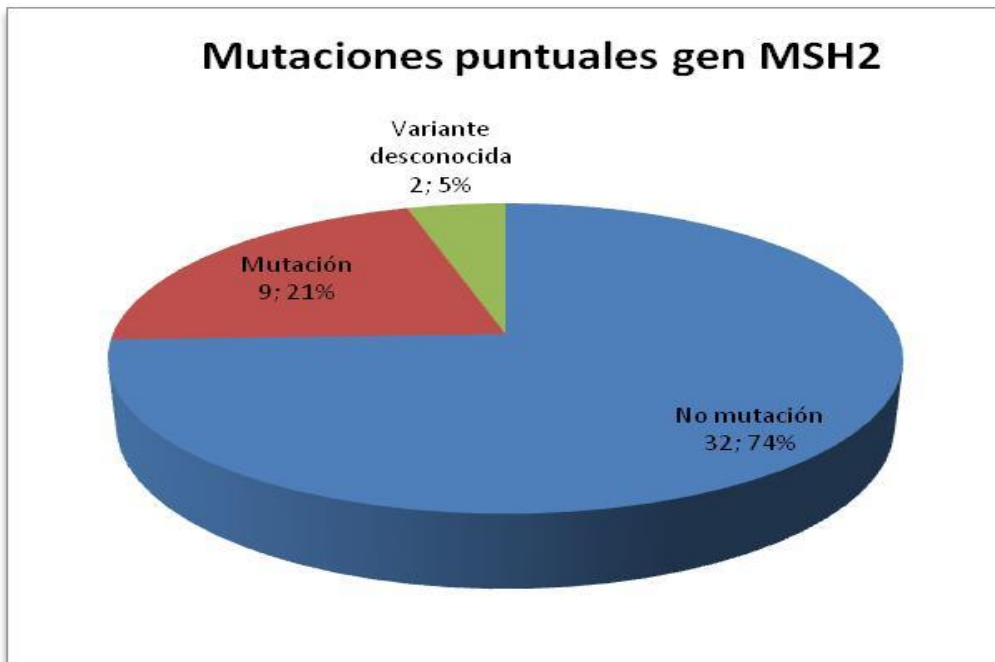
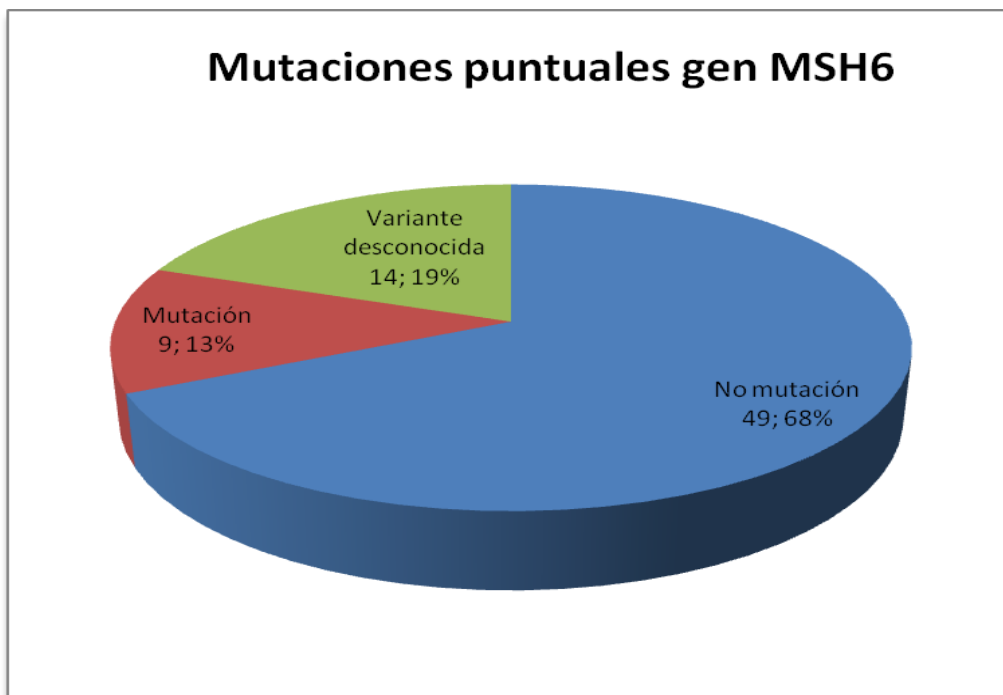
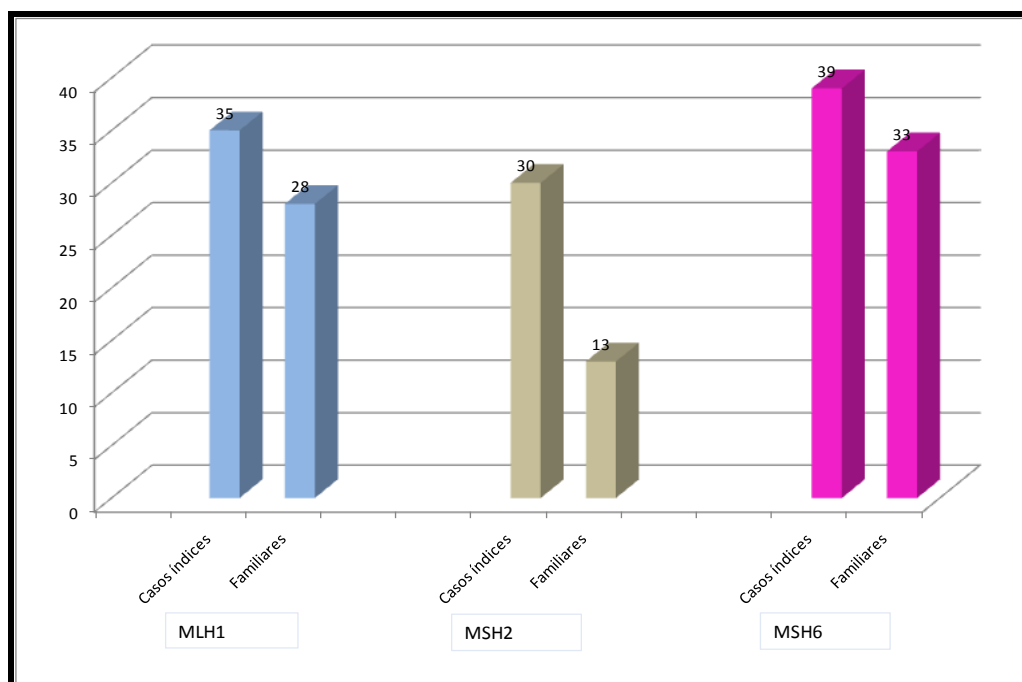


Figura 16. Estudio de mutaciones puntuales en el gen *MSH6*.



La figura 17 muestra para cada gen cuántos estudios se efectuaron a casos índice y directos (en 49 casos índice se analizaron dos o más genes).

**Figura 17. Rastreo de mutaciones puntuales: casos índice y estudios directos.**



El número total de casos índice estudiados para mutaciones puntuales en *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6* fue de 56 individuos pertenecientes a distintas familias. En estos se identificaron 11 mutaciones puntuales (19,64%) en alguno de los genes estudiados. Se efectuaron 4 estudios directos de miembros de 3 familias distintas adicionales, cuyos casos índice se habían estudiado en otras Unidades de Consejo Genético, por lo que el total de mutaciones puntuales estudiadas en distintas familias fue de 14.

Las mutaciones puntuales detectadas en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* en diferentes familias aparecen reflejadas en la tabla 10.

**Tabla 10. Mutaciones puntuales detectadas en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* en familias distintas.**

Edad	Sexo	Criterios clínicos	IMS	IHQ	Mutación MLH1	Mutación MSH2	Mutación MSH6
50	Mujer	Bethesda 3	Sí	Normal	Lys618Ala		
47	Mujer	Bethesda 3	No	Pérdida expresión MLH1	Lys618Ala		
45	Hombre	Ámsterdam			c.790+1G>A (IVS9-1G>A)		
52	Hombre	Bethesda 5	Sí	Pérdida expresión MSH2		R711X	
62	Hombre	Ámsterdam				I145M	
48	Mujer	Ámsterdam				c.387_388delTC	
24	Mujer	Ámsterdam				c.222_223delTC	
42	Mujer	Ámsterdam		Pérdida expresión MSH2 y MSH6		c.1226_1227delA G	
62	Mujer	Bethesda 5	Sí	Pérdida expresión MSH2 y MSH6			c.3262insC;p.10888fsTer1092
41	Mujer	Bethesda 4					Arg911X
77	Mujer	Ámsterdam	Sí	Pérdida expresión MSH6			Arg1068X
51	Mujer	Bethesda 3	Sí	Normal			c.3588_3589insA .P.Glu1196fsX18
55	Mujer	Ámsterdam	No	Pérdida expresión MSH2 y MSH6			c.3320delA;p.1107Val fsX8
66	Mujer	Bethesda 3	Sí	Pérdida expresión MSH2 y MSH6			Arg911X

De los 56 casos índice a los que se les hizo rastreo de mutaciones puntuales, en 7 (12,5%) se identificó una variante de efecto desconocido. El estudio de las variantes encontradas se efectuó de manera directa a 14 familiares de estos casos índice.

Las variantes de significado incierto que se encontraron en los individuos analizados se describen en la tabla 13.

**Tabla 13. Variantes de efecto desconocido en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* en distintas familias.**

Edad	Sexo	Criterios clínicos	Cáncer	IMS	IHQ	Genotipo
56	Hombre	Ámsterdam	CCR, intestino delgado	Sí	Pérdida expresión MSH6	Val878Ala (exón 4) MSH6
50	Mujer	Ámsterdam	CCR	No	Normal	Ser144Ile MSH6
47	Mujer	Bethesda 5	CCR	Sí	Normal	Gly244Asp (exón 9) MLH1
46	Hombre	Bethesda 5	CCR			c.G728A;p.Arg243Gln (exón 2) MSH2
44	Mujer	Bethesda 1	CCR	No	Pérdida expresión MLH1, MSH2 y MSH6	c.T22G;p.Tyr8Asp MLH1
56	Hombre	Bethesda 3	CCR, CCR	Sí		Thr82Ala MLH1
78	Hombre	Ámsterdam	CCR, CCR	Sí		Val96Gln (exón 4) MSH6

#### 4.3.2. Estudio de grandes reordenamientos genómicos

Se realizó el estudio de grandes reordenamientos en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* por MLPA en 38 individuos. En todos ellos se habían descartado previamente mutaciones puntuales. En 12 se analizaron los tres genes, en 18 se analizaron los genes *MLH1* y *MSH2* y en un caso, los genes *MSH2* y *MSH6*. El gen *MLH1* fue el único que se estudió en un caso; el gen *MSH2* fue el único en cuatro individuos y *MSH6* en dos casos.

El número total de estudios de MLPA realizados para cada uno de los genes *MMR* se indica en la tabla 14.

**Tabla 14. Estudios de grandes reordenamientos de los genes MLH1, MSH2 y MSH6.**

	N	%
Pacientes	258	
<b>Estudio MLH1:</b>		
No	227	88%
Sí	31	12%
<b>Estudio MSH2:</b>		
No	223	86%
Sí	35	14%
<b>Estudio MSH6:</b>		
No	243	94%
Sí	15	6%

Todos los estudios por MLPA de los genes *MMR* se efectuaron en casos índice excepto seis que se hicieron en familiares de estos. De las 32 familias que se estudiaron, 3 (9,37%) fueron diagnosticadas de una gran delección en el gen *MSH2*. Sólo se detectaron grandes reordenamientos en el gen *MSH2*, no se encontró ninguno en el gen *MLH1* ni en *MSH6*.

La tabla 15 describe los grandes reordenamientos identificados en los casos índice de las familias estudiadas.

**Tabla 15. Descripción de los grandes reordenamientos detectados por MLPA.**

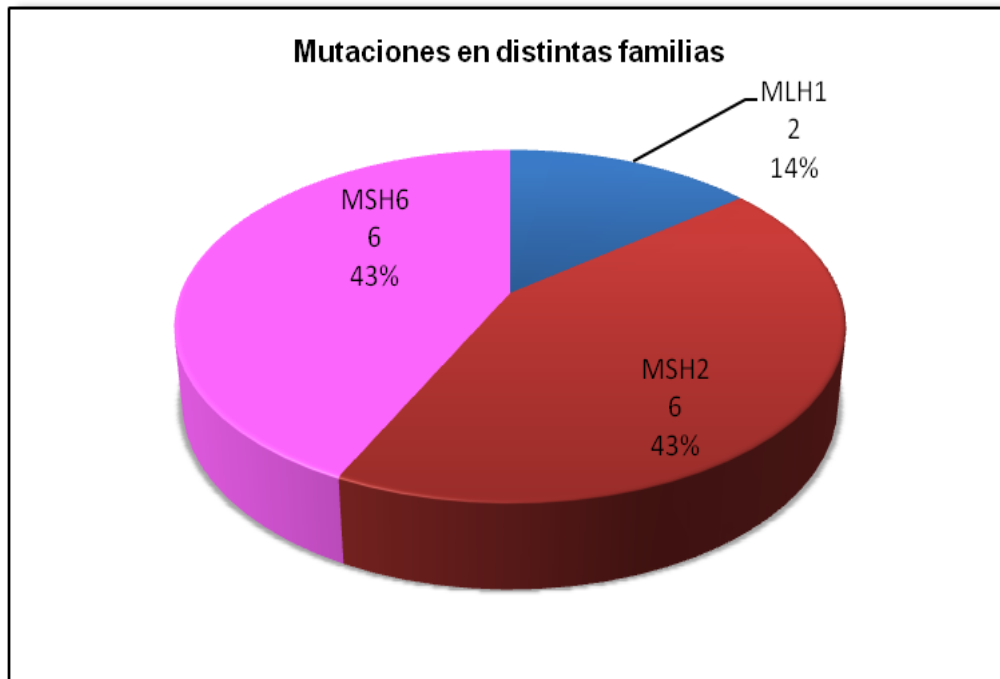
Edad	Sexo	Criterios clínicos	Cáncer	IMS	IHQ	Genotipo
51	Mujer	Ámsterdam II	Endometrio, vías urinarias	Sí	Pérdida expresión MLH1, MSH2 y MSH6	Delección exones 6-10 MSH2
42	Mujer	Ámsterdam II	CCR, cerebral	Sí	Pérdida expresión MSH2 y MSH6	Delección exones 1-3 MSH2
65	Hombre	Ámsterdam II	Vías urinarias	No	Pérdida expresión MSH2	Delección exones 11-16 MSH2

## Resumen de las mutaciones germinales encontradas en las distintas familias estudiadas

De los 56 casos índices de distintas familias en los que se estudiaron mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*, se encontraron 14 mutaciones germinales diferentes (25%). Once (78,57%) eran mutaciones puntuales y se detectaron 3 (21,43%) familias con grandes reordenamientos.

En la figura 18 se muestra la distribución de las mutaciones en los distintos genes analizados.

**Figura 18. Mutaciones encontradas en distintas familias con CCHNP.**

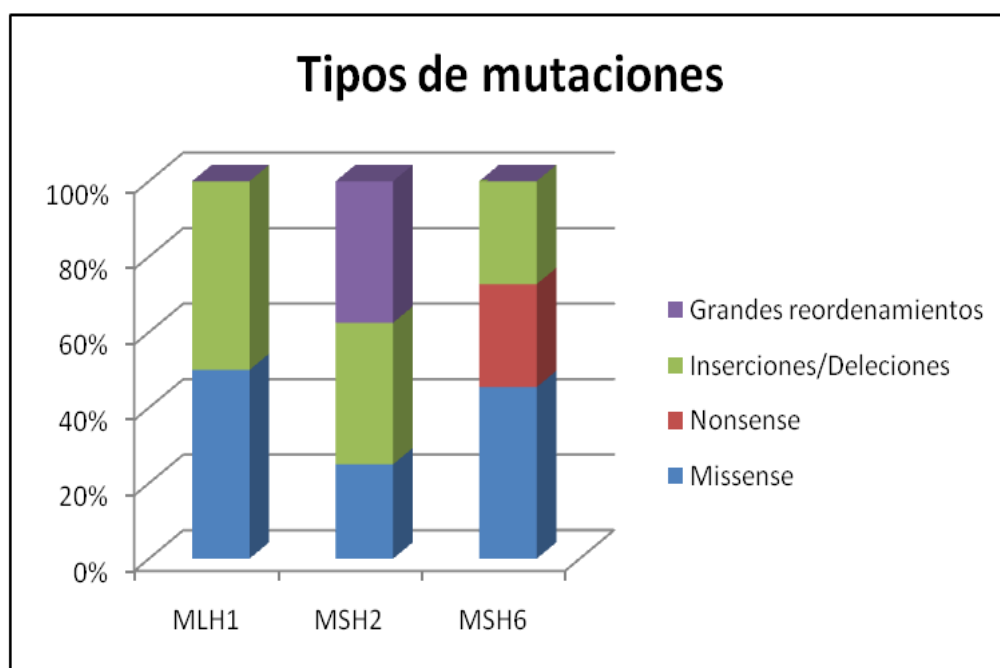


La mayoría de las mutaciones detectadas en las distintas familias se encontraban en los genes *MSH2* (43%) y *MSH6* (43%). Sólo se encontraron 2 mutaciones (14%) en el gen *MLH1*.

A continuación se detallan los tipos de alteraciones genéticas encontrados en cada uno de los genes. Ver Figura 19.



Figura 19. Tipos de mutaciones encontradas en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.



La mayoría de las alteraciones encontradas en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* fueron missense e inserciones/deleciones. Sólo se hallaron grandes reordenamientos en *MSH2*.

#### 4.4. Descripción de las características de los individuos con mutación

En total se identificaron 29 individuos con mutación en alguno de los genes *MMR*, de los cuales 14 eran casos índice y 15, familiares de estos. Catorce individuos (48,28%) pertenecían a familias con criterios de Ámsterdam I/II. De los 15 individuos con criterios de Bethesda modificados, sólo se detectó mutación en los que cumplían los criterios 3, 4 y 5. Ver la tabla 16.

**Tabla 16. Sujetos con mutación germinal.**

	No	%
Pacientes	29	
<b>Caso índice</b>		
N	15	51,72%
S	14	48,28%
<b>Motivo de consulta</b>		
Caso índice	14	48,28%
Familiar con cáncer	1	3,44%
Familiar sano	14	48,28%
<b>Criterios</b>		
Ámsterdam I/II	14	48,28%
Bethesda modificado	15	51,72%
Bethesda modificado 3	5	
Bethesda modificado 4	2	
Bethesda modificado 5	8	

La edad mediana fue de 39 años (rango 25,5-77,5 años); más del 86% de los portadores tenían menos de 60 años. El 72,4% eran mujeres. La mayoría de los portadores de mutaciones procedían de los Servicios de Oncología Médica, Digestivo y de la propia Unidad de Consejo Genético de los Departamentos de Salud 19 y 20 de la Comunidad Valenciana. Casi todos los portadores eran trabajadores activos y tenían estudios primarios.

En la tabla 17 se describen las características epidemiológicas de los individuos con mutación germinal.

**Tabla 17. Características epidemiológicas de los portadores de mutaciones germinales.**

	No	%
Pacientes	29	
<b>Edad:</b>		
Media	51,01	
Mediana / rango	39 / (25,5 – 77,5)	
< 50 años	14	48,28%
50 - 60 años	11	37,93%
60 - 70 años	3	10,34%
> 70 años	1	3,44%
<b>Genero</b>		
Femenino	21	72,41%
Masculino	8	27,59%
<b>Servicio de referencia</b>		
Oncología médica	9	31,03%
Ginecología	2	6,89%
Digestivo	8	27,59%
Medicina familiar	2	6,89%
Consejo genético	8	27,59%
<b>Área de referencia</b>		
Alacant	8	27,59%
Elx	19	65,52%
Orihuela	2	6,89%
<b>Nivel de estudios</b>		
Ninguno	6	20,69%
Primarios	14	48,28%
Secundarios	5	17,24%
Universitarios	4	13,79%
<b>Situación laboral</b>		
Ama de casa	4	13,79%
Trabajador activo	21	72,41%
Estudiante	1	3,44%
Pensionista	3	10,34%

De los 29 individuos portadores de una mutación germinal, 15 tenían cáncer. La mayoría se había diagnosticado de un cáncer de endometrio. Ver tabla 18.

**Tabla 18. Tumor de consulta en los individuos con mutación germinal.**

	No	%
Pacientes	15	
<b>Tipo de tumor consultado</b>		
Colorectal	5	33,33%
Endometrio	9	60%
Urotelial	1	6,67%

Cinco individuos se habían diagnosticado de dos tumores antes de conocerse que eran portadores de una mutación. Ver tabla 19.

**Tabla 19. Individuos con mutación diagnosticados de múltiples tumores.**

EDAD ACTUAL	SEXO	CRITERIOS CLÍNICOS	CASO ÍNDICE	TUMORES	EDAD DIAGNÓSTICO
62	Mujer	Bethesda 4	Sí	CCR Cérvix	42 54
61	Hombre	Ámsterdam I/II	Sí	Neurinoma del acústico CCR	40 54
42	Mujer	Ámsterdam I/II	Sí	CCR Cerebral	41 41
62	Mujer	Bethesda 5	Sí	Endometrio Estómago	51 60
42	Mujer	Ámsterdam I/II	Sí	Endometrio Ovario	41 41

Los tumores colorrectales que se diagnosticaron en los pacientes con mutación germinal eran adenocarcinomas sin ningún tipo de diferenciación especial. Dos tumores estaban

localizados en el colon derecho y otros tres en colon descendente o sigma. Tres pacientes se diagnosticaron en estadios precoces y otros dos con metástasis.

Los 11 tumores de endometrio diagnosticados en mujeres portadoras de mutación eran adenocarcinomas. Dos se diagnosticaron en estadios avanzados y el resto eran tumores precoces.

#### 4.5. Descripción de los individuos con criterios de Ámsterdam

##### 4.5.1. Criterios de Ámsterdam y alteración IMS y/o IHQ

Hubo 33 casos índice que cumplían criterios de Ámsterdam I/II a los que se les estudió si tenían alteración de la IMS y/o pérdida de expresión de alguna proteína por IHQ. De estos, 15 casos tenían IMS alta y/o pérdida de la expresión de alguna proteína MMR: 6 tenían IMS alta y pérdida de la expresión de alguno de los genes MMR; mientras que otros 6, tenían pérdida de alguna proteína MMR pero los tumores no mostraban inestabilidad; en un caso hubo inestabilidad sin pérdida de expresión de ninguna proteína y; en otro, había pérdida de expresión por IHQ de MSH2 y MSH6, sin que se realizara el estudio de IMS.

En todos estos 15 casos se realizó algún estudio genético: en 8 casos se estudió *MLH1*; en 7 casos se estudió el gen *MSH2*; en otros 10 casos se estudió el gen *MSH6*.

Seis individuos (40%) tenían mutaciones germinales y en dos casos se identificaron variantes de significado incierto. Las variante de significado incierto estaban en el gen *MSH6*: Val878Ala y Val496Glu. Las mutaciones fueron 3 grandes deleciones en el gen *MSH2* (exones 1-3, exones 6-10 y exones 11-16), una mutación puntual en el gen *MSH2* (c.1226-1227delAG) y otras dos mutaciones puntuales en el gen *MSH6* (Arg1068X y c.3320delA;p.Asp1107Val fsX8).

En la tabla 20 se describen las características de los individuos casos índice de distintas familias con criterios de Ámsterdam I/II con alteración de IMS y/o IHQ.

**Tabla 20. Criterios de Ámsterdam I/II con defecto MMR.**

	No	%
Pacientes	15	
<b>Edad diagnóstico de cancer:</b>		
Media (años)	52,62	
Mediana / rango (años)	51,48 / (25,32-69,42)	
Percentil 25 (años)	45,22	
Percentil 50 (años)	51,48	
Percentil 75 (años)	64,10	
Percentil 90 (años)	67,01	
<b>Genero</b>		
Femenino	9	60,00%
Masculino	6	40,00%
<b>Tipo de tumor consultado</b>		
Colorrectal	8	53,33%
Endometrio	6	40,00%
Urotelial	1	0,06%
<b>Localización del CCR</b>		
Proximal	4	50,00%
Sigma y recto	4	50,00%
<b>Tipo histológico CCR</b>		
Adenocarcinoma	7	87,50%
Adenocarcinoma mucinoso	1	12,50%
<b>Presencia de múltiples tumores</b>		
Sí	6	40,00%
No	9	60,00%
<b>Presencia de adenomas cólicos</b>		
Media	0,2	
Mediana / Rango	0,00 / (0-2)	

Los casos índice de las familias con criterios Ámsterdam I/II con defecto MMR, tenían una edad media de 52,62 años (rango = 25,32-69,42 años). La mayoría eran mujeres (60%) y 6 de ellas consultaron por cáncer de endometrio.

Además, la carga tumoral de los casos índice con criterios de Ámsterdam y alteración de IMS o IHQ de las proteínas MMR, era muy elevada. Seis individuos tenían múltiples tumores:

dos de ellos presentaban dos CCR; una paciente tuvo un CCR y un tumor cerebral; otra tuvo un cáncer de endometrio y otro de ovario; y dos pacientes se habían diagnosticado de 3 o más cánceres (uno de un CCR y dos tumores de intestino delgado metacrónicos, y otra paciente de 2 CCR metacrónicos, un cáncer de endometrio y otro de intestino delgado).

La mayoría de los casos no tenía ningún adenoma cólico (mediana = 0 pólipos; rango = 0-2).

En la tabla 21 se recogen algunos datos de la historia familiar de estos casos.

**Tabla 21. Características de las familias con criterios de Ámsterdam I/II con defecto**

<b>MMR.</b>	
	No
Pacientes	15
<b>Edad primer cáncer familia:</b>	
Media (años)	39,67
Mediana / rango (años)	40 / (22-60)
Percentil 25 (años)	33
Percentil 50 (años)	40
Percentil 75 (años)	45
Percentil 90 (años)	54
<b>Nº familiares primer grado CCR</b>	
Media	1,2
Mediana / Rango	1 / (0-4)
<b>Nº familiares segundo grado CCR</b>	
Media	0,53
Mediana / Rango	0 / (0-2)
<b>Nº familiares primer grado ca. endometrio</b>	
Media	0,53
Mediana / Rango	0 / (0-2)
<b>Nº familiares segundo grado ca. endometrio</b>	
Media	0,47
Mediana / Rango	0 / (0-3)

La edad media de diagnóstico del primer cáncer en estas familias fue de 39,67 años (rango 22-60 años). El percentil 25 se situaba en 33 años, el 75 en 45 años y el percentil 90 en 54 años. El número medio de familiares de primer grado con CCR fue de 1,2 (rango 0-4), y en estas familias había de 0-2 casos de cáncer de endometrio de primer grado y 0-3 casos entre los familiares de segundo grado.

Las características de los casos índice con criterios de Ámsterdam en los que se halló una mutación germinal se exponen en la tabla 22.

**Tabla 22. Individuos casos índice con criterios de Ámsterdam y mutación.**

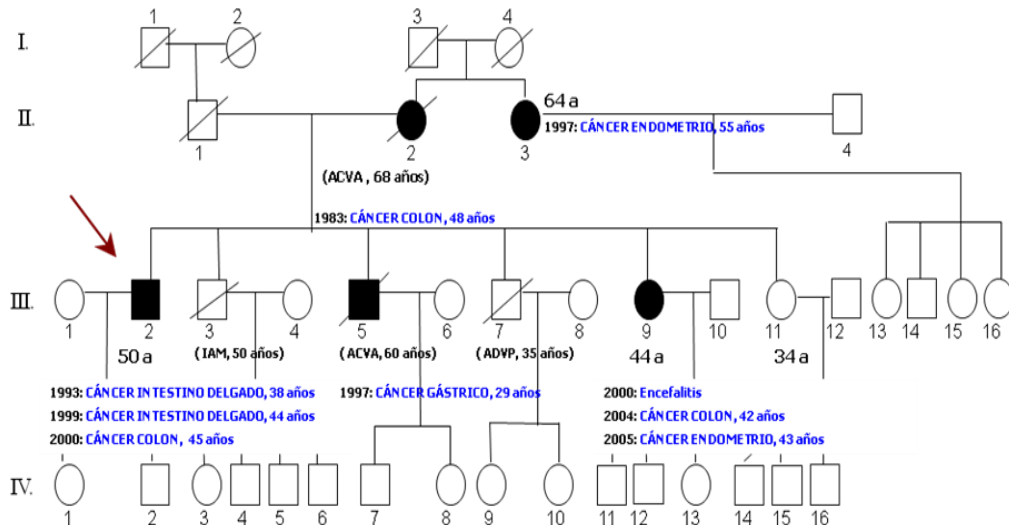
Sexo	Tipo de tumor	Edad diagnóstico	IMS	IHQ MLH1/MSH2/MSH6	Mutación/ Gen
Mujer	Endometrio	45	Anormal	Anormal/Anormal/Anormal	Del exones 6-10/ MSH2
Mujer	Endometrio	54	Normal	Normal/Anormal/Anormal	c.3320delA;p.Asp1107V al fsX8/ MSH6
Mujer	Endometrio	69	Anormal	Normal/Normal/Anormal	Arg1068X/MSH6
Mujer	CCR/ Cerebral	41	Anormal	Normal/Anormal/Anormal	Del exones 1-3/ MSH2
Mujer	Endometrio/ Ovario	42	Desconocida	Normal/Anormal/Anormal	c.1226-1227delAG / MSH2
Hombre	Uréter	65	Normal	Normal/Anormal/Normal	Del exones 11-16/ MSH2

Todos los casos índice con criterios de Ámsterdam que tenían mutación tenían IMS alta o pérdida de expresión de algún gen por IHQ eran mujeres, excepto uno. Todas estas mujeres tenían cáncer de endometrio, excepto una que tuvo un CCR y un tumor cerebral a los 41 años, cabe destacar que en la familia de ésta última también había dos casos de cáncer de endometrio.

El árbol genealógico de la familia en la que se halló la variante de significado incierto Val878A en el exón 4 de *MSH6*, se muestra en la figura 20.



**Figura 20. Árbol genealógico de una familia con criterios de Ámsterdam II y defecto MMR. Caso índice portador de variante de significado incierto en *MSH6* (Exon 4, V878A).**



En esta familia se realizó estudio de la variante encontrada en todos los miembros afectados de la familia y todos ellos eran portadores de dicha variante, al igual que también se encontraron algunos familiares portadores sanos (individuos III-11; IV-2; IV-13).

#### 4.5.2. Criterios de Ámsterdam sin alteración IMS ni IHQ

Hubo 36 casos índice que cumplieran criterios de Ámsterdam I/II y se estudiaron para IMS e IHQ, siendo en 18 de estos (50%) el resultado normal, es decir, no tenían alteración de la IMS ni pérdida de expresión de ninguna proteína por IHQ.

De estos 18 casos índice, a 9 no se les realizó ningún tipo de estudio adicional, mientras que en los otros 9 casos se realizaron estudios genéticos. En 4 de estos casos se estudiaron los 3 genes reparadores (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*) y en los otros 5 casos sólo se analizó el gen *MSH6*. En ninguno de los casos estudiados se encontró una mutación patogénica, sólo en un caso se identificó una variante de significado incierto en el gen *MSH6* (Ser144Ile).

En la tabla 23 se describen las características de los individuos casos índice de distintas familias con criterios de Ámsterdam I/II sin alteración de IMS ni IHQ.

**Tabla 23. Criterios de Ámsterdam I/II sin alteración de IMS ni IHQ.**

	No	%
Pacientes	18	
<b>Edad diagnóstico de cancer:</b>		
Media (años)	54,63	
Mediana / rango (años)	53,07 / (31,51-81,71)	
Percentil 25 (años)	42,15	
Percentil 50 (años)	53,07	
Percentil 75 (años)	65,96	
Percentil 90 (años)	78,47	
<b>Genero</b>		
Femenino	7	38,88%
Masculino	11	61,11%
<b>Tipo de tumor consultado</b>		
Colorrectal	17	94,44%
Endometrio	0	0%
Estómago	1	0,05%
<b>Localización del CCR</b>		
Proximal	8	47,05%
Sigma y recto	9	52,94%
<b>Tipo histológico CCR</b>		
Adenocarcinoma	13	72,20%
Adenocarcinoma mucinoso	3	16,70%
Adeno. céls. Anillo de sello	1	5,60%
<b>Estadio TNM del CCR</b>		
I	2	11,11%
II	5	27,80%
III	5	27,80%
IV	5	27,80%
<b>Presencia de múltiples tumores</b>		
Sí	3	16,70%
No	15	83,30%
<b>Presencia de adenomas cólicos</b>		
Media	2,12	
Mediana / Rango	0,00 / (0-15)	

Los casos índice de las familias con criterios Ámsterdam I/II sin defecto MMR, tenían una edad mediana de 53,07 años (rango 31,51-81,71 años). La mayoría eran hombres (61,11%) y todos, excepto uno con cáncer de estómago, tenían cáncer colorrectal (94,44%). Hubo 3 casos de CCR con diferenciación mucinosa, y otro con células en anillo de sello.

Asimismo, 3 pacientes tenían más de un tumor: uno de ellos tenía dos CCR metacrónicos; los otros dos pacientes tenían tumores no relacionados con el CCHNP (cáncer de pulmón y cáncer de cabeza y cuello).

La mayoría de los casos no tenían pólipos adenomatosos cólicos, aunque algunos tenían en un número escaso (mediana = 0 pólipos; rango = 0 -15 pólipos).

Las características de la historia familiar de estos pacientes se recogen en la tabla 24.

**Tabla 24. Características de las familias con criterios de Ámsterdam I/II sin defecto MMR.**

	No
Pacientes	18
<b>Edad primer cáncer familia:</b>	
Media (años)	41,44
Mediana / rango (años)	41 / (24-56)
Percentil 25 (años)	34,5
Percentil 50 (años)	41
Percentil 75 (años)	47
Percentil 90 (años)	56
<b>Nº familiares primer grado CCR</b>	
Media	0,72
Mediana / Rango	0 / (0-4)
<b>Nº familiares segundo grado CCR</b>	
Media	0,17
Mediana / Rango	0 / (0-4)
<b>Nº familiares primer grado ca. endometrio</b>	
Media	0,17
Mediana / Rango	0 / (0-1)
<b>Nº familiares segundo grado ca. endometrio</b>	
Media	0,17
Mediana / Rango	0 / (0-2)

La edad mediana de diagnóstico del primer cáncer en estas familias con criterios de Ámsterdam I/II pero sin defecto MMR fue de 41 años (rango 24-56 años). Estas familias tenían entre 0-4 familiares de primer y segundo grado con CCR, pero ninguna superaba los 2 familiares con cáncer de endometrio.

Comparación de las características de los individuos Ámsterdam I/II con y sin alteración de IMS ni IHQ

Se compararon las características de los probandos de las familias con criterios de Ámsterdam I/II según tuvieron o no algún defecto MMR (pérdida de expresión por IHQ y/o IMS). Los resultados se reflejan en la tabla 25.

**Tablas 25. Comparación de los individuos con criterios de Ámsterdam I/II.**

	MMR normal (n =18)	Déficit MMR (n =15)	Valor p
<b>Edad de diagnóstico de cáncer</b>	54,62 ± 14,87	52,62 ± 11,82	0,422
<b>Sexo (hombre /mujer)</b>	11 (61%) / 7 (39%)	6 (40%) / 9 (60%)	0,227
<b>Tipo de tumor (colorrectal /endometrio)</b>	17 (100%) / 0	8 (57%) / 6 (43%)	<b>0,004 (unil.)</b>
<b>Número de adenomas</b>	2,1 ± 3,8	0,2 ± 0,5	--
<b>Múltiples tumores (No / Sí)</b>	15(83%) / 3 (17%)	9 (60%) / 6 (40 %)	0,239
<b>Edad primer cáncer en la familia</b>	41,44 ± 9,18	39,67 ± 10	0,526
<b>Familiares primer grado con CCR</b>	0,78 ± 0,94	1,2 ± 1,08	0,239
<b>Familiares segundo grado con CCR</b>	0,72 ± 1,18	0,53 ± 0,83	0,240
<b>Familiares de primer grado con cáncer endometrio</b>	0,17 ± 0,38	0,53 ± 0,83	0,460
<b>Familiares de segundo grado con cáncer de endometrio</b>	0,17 ± 0,51	0,47 ± 0,91	--

En nuestra serie no hubo diferencia significativa respecto al sexo ( $p = 0,227$ ), ni en la presencia de múltiples tumores ( $p = 0,239$ , bilateral) entre los dos grupos. Tampoco en cuanto a la edad al diagnóstico, edad del primer cáncer en la familia, número de adenomas cólicos, número de familiares de primer y segundo grado con cáncer colorrectal y cáncer de endometrio.

Por el contrario, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,004$ , unilateral), entre el grupo con defecto MMR y sin este defecto respecto al tipo de tumor que presentaban los probandos analizados: ningún probando del grupo sin defecto MMR consultó por cáncer de endometrio

#### 4.6. Descripción de los casos con mutación en el gen *MSH6*

Hubo 6 familias distintas que tenían una mutación patogénica en el gen *MSH6*. En la tabla 26 se describen las características de los casos índice de estas familias.

**Tabla 26. Casos índice con mutación en el gen *MSH6*.**

	No	%
Pacientes	6	
<b>Edad de diagnóstico de cáncer:</b>		
Media	60	
Mediana / rango	54,50 / (42,5-69,5)	
<b>Genero</b>		
Femenino	6	100%
Masculino	0	0%
<b>Tipo de tumor consultado</b>		
Colorrectal	1	16,67%
Endometrio	5	83,34%
<b>Edad primer cancer en la familia</b>		
Media	47	
Mediana / Rango	48,5 / (41,5-50,5)	

La mediana de edad de los casos índice con mutación patogénica en *MSH6* fue de 54,5 años (rango: 43,5-69,5 años). Todas eran mujeres y 5 de las 6 (83,34%) se habían diagnosticado de cáncer de endometrio. En un caso, la paciente tenía CCR y cáncer de cérvix, diagnosticados con 42 y 54 años, respectivamente. En otro caso, otra paciente tuvo cáncer de endometrio y cáncer gástrico, diagnosticados con 51 y 60 años, respectivamente. La mediana de edad de diagnóstico de cáncer en estas familias fue de 47 años.

De estas familias, 2 cumplían criterios clínicos de *Ámsterdam II*, y el resto, tenían alguno de los criterios de *Bethesda*. Todos los casos analizados tenían inestabilidad alta, excepto uno presentaba un tumor estable. El estudio *IHQ* se llevó a cabo en 5 de los casos, en uno no se realizó por falta de muestra tumoral. En uno de los casos, la *IHQ* fue normal (mientras que en este mismo caso la inestabilidad era alta). En 3 casos hubo pérdida de expresión de *MSH2* y *MSH6*; y, finalmente, en los casos restantes, sólo hubo pérdida de expresión de *MSH6*.

## 5. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE PRESUNCIÓN PARA DETECTAR MUTACIONES EN LOS GENES *MMR*

---

### 5.1. Eficacia diagnóstica y correlación de los parámetros clínico-patológicos y de la historia familiar

---

Se analizaron las características epidemiológicas, clínico-patológicas y de la historia familiar para determinar qué parámetros predecían el hallazgo de una mutación puntual en los genes *MMR* (*MLH1*, *MSH2* o *MSH6*).

En la tablas 27 y 28 se muestran los resultados del análisis para todos los individuos y sólo para los casos índice de las familias estudiadas.

Tener cáncer de endometrio incrementó el riesgo de mutación puntual 7,3 veces (intervalo de confianza [IC] 95%, 1,83 – 29,2) respecto a tener cáncer colorrectal ( $p = 0,005$ ). El 20,7% de las mutaciones puntuales en los genes *MMR* vienen explicadas por el tipo de cáncer ( $R$  cuadrado de Nagelkerke = 0,207).

Tabla 27. Factores relacionados al riesgo de mutación puntual.

	Total	Mutación		p
		n	%	
Pacientes	124	24	19%	
<b>Edad actual</b>				
< 50	110	24	22%	0.070
> 50	14	-		
<b>Sexo</b>				
Femenino	78	17	22%	0.370
Masculino	46	7	15%	
<b>Edad al diagnóstico</b>				
< 50	28	6	21%	0.628
> 50	36	6	17%	
<b>Criterios</b>				
Amsterdam	59	9	15%	0.271
Bethesda	65	15	23%	
<b>Tipo de cáncer</b>				
CCR	41	4	10%	0.008
Endometrio	18	8	44%	
Otros	65	12	18%	
<b>Estadío clínico</b>				
I-II	32	8	25%	0.408
III-IV	25	4	16%	
<b>Múltiples Tumores</b>				
No	111	20	18%	0.276
Si	13	4	31%	
<b>Familiares de primera generación con cáncer</b>				
No	15	2	13%	0.733
Si	109	22	20%	
<b>Familiares de segunda generación con cáncer</b>				
No	18	1	6%	0.193
Si	106	23	22%	
<b>Trasmisión por línea materna</b>				
No	17	3	18%	1.000
Si	52	8	15%	
<b>Trasmisión por línea paterna</b>				
No	10	5	50%	0.040
Si	32	5	16%	
<b>Edad de inicio de la familia</b>				
< 50	31	7	23%	0.094
> 50	50	4	8%	

Tabla 28. Factores relacionados al riesgo de mutación puntual en casos índice.

	Total	Mutación		p
		n	%	
Pacientes	55	11	20%	
<b>Edad actual</b>				
< 50	43	11	26%	
> 50	12	-		0.097
<b>Sexo</b>				
Femenino	33	9	27%	
Masculino	22	2	9%	0.168
<b>Edad al diagnóstico</b>				
< 50	22	5	23%	
> 50	33	6	18%	0.739
<b>Criterios</b>				
Amsterdam	29	4	14%	
Bethesda	26	7	27%	0.224
<b>Tipo de cáncer</b>				
CCR	37	4	11%	
Endometrio	15	7	47%	0.008
Otros	3	-		
<b>Estadío clínico</b>				
I-II	27	7	26%	
III-IV	23	4	17%	0.468
<b>Múltiples Tumores</b>				
No	43	7	16%	
Si	12	4	33%	0.230
<b>Familiares de primera generación con cáncer</b>				
No	8	1	13%	
Si	47	10	21%	1.000
<b>Familiares de segunda generación con cáncer</b>				
No	12	1	8%	
Si	43	10	23%	0.422
<b>Trasmisión por línea materna</b>				
No	7	1	14%	
Si	18	2	11%	1.000
<b>Trasmisión por línea paterna</b>				
No	5	2	40%	
Si	14	3	21%	0.570
<b>Edad de inicio de la familia</b>				
< 50	8	3	38%	
> 50	23	2	9%	0.093



En el análisis multivariante ninguna de las variables analizadas fue predictora de mutación puntual en los genes *MMR* en relación con el total de individuos estudiados ni en el grupo de casos índice.

## 5.2. Eficacia diagnóstica de la IMS e IHQ de las proteínas MMR

En la tabla 29 aparecen recogidas las características diagnósticas de la IMS y la IHQ para la detección de mutaciones puntuales en los genes *MMR*.

**Tabla 29. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de IMS e IHQ para predecir mutaciones.**

Eficacia diagnóstica de IMS e IHQ respecto a la detección de mutaciones germinales en los genes <i>MMR</i>								
	Mutación				S	E	VPP	VPN
	No	Sí	Total					
<b>IMS</b>								
IMS	20	10	30	<b>IMS</b>	83,33%	56,25%	33,3%	94,73%
No IMS	36	2	38					
Total	56	12	68					
<b>IHQ</b>								
Anormal	41	10	51	<b>IHQ</b>	90,91%	33,87%	19,61%	95,45%
Normal	21	1	22					
Total	62	11	63					
<b>IMS e IHQ</b>								
Anormal	24	14	38	<b>IMS + IHQ</b>	100%	42,85%	36,84%	100%
Normal	18	0	18					
Total	42	14	56					

S: Sensibilidad

E: Especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

### 5.3. Eficacia diagnóstica de la combinación de los criterios clínicos y los análisis de IMS e IHQ de las proteínas MMR

Se analizó la eficacia diagnóstica de la combinación de los criterios clínicos de Ámsterdam y Bethesda modificados con los resultados de la IMS e IHQ de las proteínas MMR. Ver las tablas 30 y 31.

**Tabla 30. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la IMS e IHQ en individuos con criterios de Ámsterdam I/II.**

Eficacia diagnóstica de IMS e IHQ en los individuos con criterios de Ámsterdam								
	Mutación				S	E	VPP	VPN
	No	Sí	Total					
<b>IMS</b>								
IMS	6	4	10	<b>IMS</b>	66,67%	73,91%	40%	89,47%
No IMS	17	2	19					
Total	23	6	29					
<b>IHQ</b>								
Anormal	8	7	15	<b>IHQ</b>	100%	57,89%	46,67%	100%
Normal	11	0	11					
Total	19	7	26					
<b>IMS e IHQ</b>								
Anormal	9	7	16	<b>IMS + IHQ</b>	100%	51,63%	43,75%	100%
Normal	10	0	10					
Total	19	7	26					

S: Sensibilidad

E: Especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

**Tabla 31. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la IMS/IHQ en individuos con criterios de Bethesda modificados.**

Eficacia diagnóstica de IMS e IHQ en los individuos con criterios de Bethesda modificados									
	Mutación				S	E	VPP	VPN	
	No	Sí	Total						
<b>IMS</b>									
IMS	7	6	13	<b>IMS</b>	100%	46,15%	46,15%	100%	
No IMS	6	0	6						
Total	13	6	19						
<b>IHQ</b>									
Anormal	12	3	15	<b>IHQ</b>	75%	29,41%	20%	83,33%	
Normal	5	1	6						
Total	17	4	21						
<b>IMS e IHQ</b>									
Anormal	14	7	21	<b>IMS + IHQ</b>	100%	22,2%	33,33%	100%	
Normal	4	0	4						
Total	18	7	25						

S: Sensibilidad

E: Especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

## 6. MODELOS PREDICTIVOS

### 6.1. Modelo predictivo PREMM<sub>1,2</sub>

#### 6.1.1. Descripción de las puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> en la serie estudiada

En los 258 individuos de la serie estudiada, se analizaron las puntuaciones obtenidas con el modelo PREMM<sub>1,2</sub>. Las puntuaciones se agruparon en 6 categorías según se muestra en la tabla 32.

**Tabla 32. Puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> en la serie estudiada.**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	PREMM<5	29	11,2
	PREMM=5	22	8,5
	PREMM (6-9)	76	29,5
	PREMM (10-19)	75	29,1
	PREMM (20-39)	26	10,1
	PREMM ≥40	30	11,6
	Total	258	100,0

Veintinueve individuos (11,2% del total) tenían una puntuación de PREMM<sub>1,2</sub><5%, frente al 88,8% que presentaba un riesgo de mutaciones en los genes *MLH1* y *MSH2* según el modelo PREMM<sub>1,2</sub> superior o igual al 5%. La mayoría de los individuos (58,6%) tuvo puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> entre 6-19% para el riesgo de mutaciones. Sólo 30 individuos (11,6%) tenían un riesgo de PREMM<sub>1,2</sub> de 40% o más.

#### *6.1.2. Descripción de las puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> según la clasificación de riesgo de la serie estudiada*

Igualmente se analizaron las puntuaciones obtenidas con el modelo PREMM<sub>1,2</sub> en función de la clasificación final de riesgo que se había obtenido por los criterios clínicos y los resultados del estudio molecular. Se realizó la comparación de las puntuaciones obtenidas en ambos grupos.

Las puntuaciones obtenidas en los dos grupos y su comparación se detallan en la tabla 33.

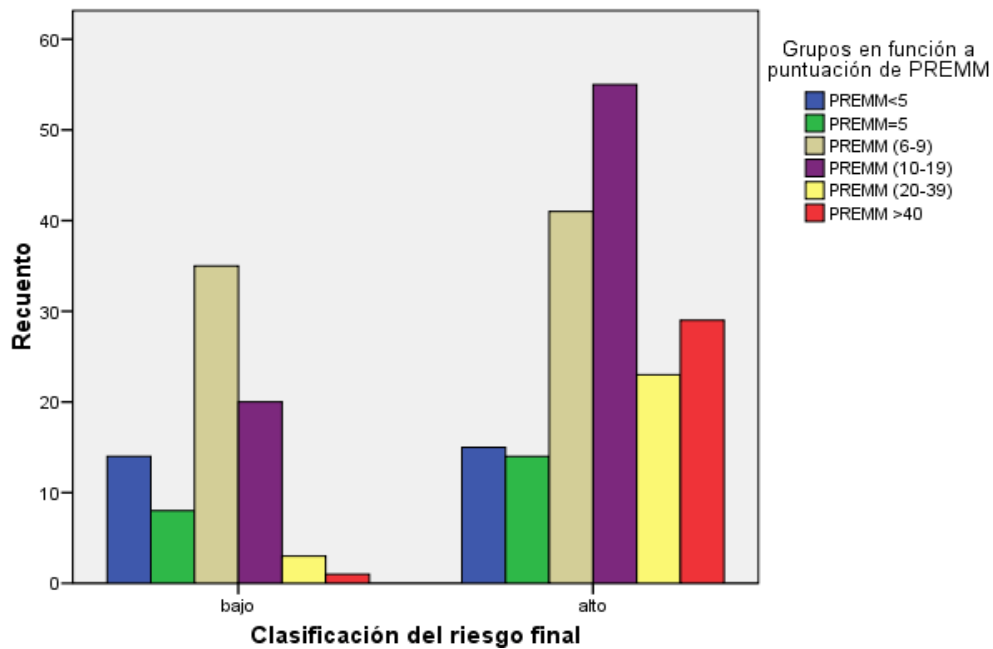
La figura 21 muestra una representación gráfica de las puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> en los dos grupos establecidos.

**Tabla 33. Puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> en los grupos de riesgo de nuestra serie.**

	Grupos en función a puntuación de PREMM						Total
	PREMM<5	PREMM=5	PREMM (6-9)	PREMM (10-19)	PREMM (20-39)	PREMM >40	
Clasificación del bajo riesgo final	14	8	35	20	3	1	81
	48,3%	36,4%	46,1%	26,7%	11,5%	3,3%	31,4%
alto	15	14	41	55	23	29	177
	51,7%	63,6%	53,9%	73,3%	88,5%	96,7%	68,6%
Total	29	22	76	75	26	30	258
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Hubo diferencia estadísticamente significativa entre las puntuaciones obtenidas en los dos grupos ( $p = 0,000$ ) al compararlos por medio de la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Las puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> fueron más altas en el grupo que nosotros habíamos establecido como de alto riesgo final por criterios clínicos y moleculares, que en el que se había calificado como de bajo riesgo final de acuerdo con estos mismos criterios. Sólo el 3,3% ( $n=1$ ) de los pacientes con PREMM<sub>1,2</sub> >40% pertenecían al grupo de bajo riesgo final, frente al 48,3% ( $n=14$ ) de los individuos con PREMM<sub>1,2</sub> <5% que eran del grupo de bajo riesgo.

**Figura 21. Puntuaciones obtenidas para el modelo PREMM<sub>1,2</sub> según la clasificación final de riesgo de nuestra serie.**

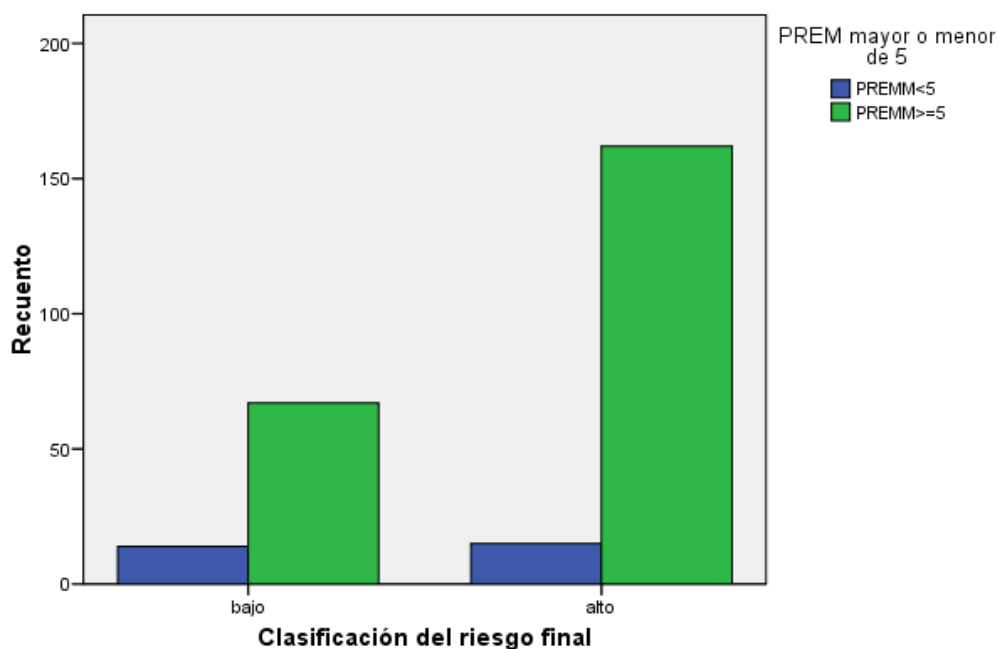


El porcentaje de individuos que obtuvo puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> superiores o iguales al 5% también fue superior entre los individuos clasificados de riesgo final alto: el 70,7% (n=162) de los individuos con PREMM<sub>1,2</sub> ≥5% frente al 51,7% (n=15) de los individuos con PREMM<sub>1,2</sub> <5%, eran del grupo de riesgo final alto (p = 0,038). Ver tabla 34 y figura 22.

**Tabla 34. Clasificación final de riesgo y punto de corte PREMM<sub>1,2</sub> de 5%.**

			PREM mayor o menor de 5		Total
			PREMM < 5	PREMM ≥ 5	
Clasificación del riesgo final	bajo	Recuento	14	67	81
		% de PREMM <sub>1,2</sub> mayor o menor de 5	48,3%	29,3%	31,4%
	alto	Recuento	15	162	177
		% de PREMM <sub>1,2</sub> mayor o menor de 5	51,7%	70,7%	68,6%
Total		Recuento	29	229	258
		% de PREMM <sub>1,2</sub> mayor o menor de 5	100,0%	100,0%	100,0%

**Figura 22. Puntuación de PREMM1,2 superior o inferior al 5% en los individuos clasificados de alto y bajo riesgo final.**



### 6.1.3. Correlación de las puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> con el hallazgo de mutaciones en los genes *MLH1* y *MSH2*

En los 258 individuos de la serie estudiada, en 64 se realizó el análisis genético de *MLH1* y en 60 de *MSH2*. De estos, 6 individuos eran portadores de mutaciones en el gen *MLH1* y 14 en el gen *MSH2*. Ver tablas 35-37.

**Tabla 35. Presencia de mutación en el gen *MLH1*.**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No mutación	58	22,5
	Mutación	6	2,3
	Total	64	24,8
Perdidos	Sistema	194	75,2
Total		258	100,0

**Tabla 36. Presencia de mutación en el gen *MSH2*.**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No mutación	46	17,8
	Mutación	14	5,4
	Total	60	23,3
Perdidos	Sistema	198	76,7
Total		258	100,0

**Tabla 37. Presencia de mutación en *MLH1* y/o *MSH2*.**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No mutación	67	26,0
	Mutación	20	7,8
	Total	87	33,7
Perdidos	Sistema	171	66,3
Total		258	100,0

El 83,3% (n=5) de los pacientes con mutación en *MLH1* tenía una puntuación de PREMM<sub>1,2</sub> entre 6 y 9%, frente al 27,6% (n=16) de los individuos sin dicha mutación.

El 57,1% (n=8) de los individuos con mutación en *MSH2* tenían un PREMM<sub>1,2</sub> >40%, y el 23,9% (n=11) de los que no tenían mutación en dicho gen, puntuaban por encima del 40% en el modelo PREMM<sub>1,2</sub>.

El 40% (n=8) de los individuos con mutación en *MLH1* y/o *MSH2* tenían un PREMM<sub>1,2</sub> >40%, frente al 16,4% (n=11) de los individuos sin mutación en ninguno de estos genes.

Las tabla 38-40 muestran los valores obtenidos del modelo PREMM<sub>1,2</sub> en los individuos en los que se estudiaron los genes *MLH1*, *MSH2* y alguno de ellos.



**Tabla 38. Relación entre las puntuación de PREMM<sub>1,2</sub> y la presencia de mutación en *MLH1*.**

			Presencia de mutación en <i>MLH1</i>		Total
			No mutación	Mutación	
Grupos en función a puntuación de PREMM	PREMM<5	Recuento	4	0	4
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i>	6,9%	,0%	6,3%
	PREMM=5	Recuento	3	0	3
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i>	5,2%	,0%	4,7%
	PREMM (6-9)	Recuento	16	5	21
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i>	27,6%	83,3%	32,8%
	PREMM (10-19)	Recuento	18	1	19
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i>	31,0%	16,7%	29,7%
	PREMM (20-39)	Recuento	4	0	4
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i>	6,9%	,0%	6,3%
	PREMM >40	Recuento	13	0	13
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i>	22,4%	,0%	20,3%
Total		Recuento	58	6	64
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i>	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 39. Relación entre las puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> y la presencia de mutación en *MSH2*.**

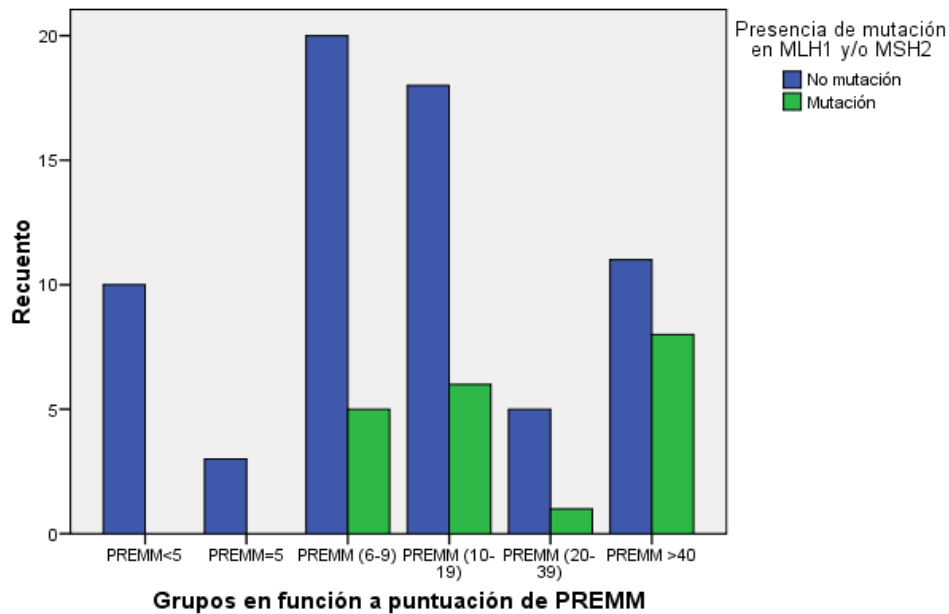
			Presencia de mutación en <i>MSH2</i>		Total
			No mutación	Mutación	
Grupos en función a puntuación de PREMM	PREMM<5	Recuento	3	0	3
		% de Presencia de mutación en <i>MSH2</i>	6,5%	,0%	5,0%
	PREMM (6-9)	Recuento	15	0	15
		% de Presencia de mutación en <i>MSH2</i>	32,6%	,0%	25,0%
	PREMM (10-19)	Recuento	15	5	20
		% de Presencia de mutación en <i>MSH2</i>	32,6%	35,7%	33,3%
	PREMM (20-39)	Recuento	2	1	3
		% de Presencia de mutación en <i>MSH2</i>	4,3%	7,1%	5,0%
	PREMM >40	Recuento	11	8	19
		% de Presencia de mutación en <i>MSH2</i>	23,9%	57,1%	31,7%
Total		Recuento	46	14	60
		% de Presencia de mutación en <i>MSH2</i>	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 40. Relación de las puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> y la presencia de mutación en *MLH1* y/o *MSH2*.**

			Presencia de mutación en <i>MLH1</i> y/o <i>MSH2</i>		Total
			No mutación	Mutación	
Grupos en función a puntuación de PREMM	PREMM<5	Recuento	10	0	10
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i> y/o <i>MSH2</i>	14,9%	,0%	11,5%
	PREMM=5	Recuento	3	0	3
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i> y/o <i>MSH2</i>	4,5%	,0%	3,4%
	PREMM (6-9)	Recuento	20	5	25
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i> y/o <i>MSH2</i>	29,9%	25,0%	28,7%
	PREMM (10-19)	Recuento	18	6	24
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i> y/o <i>MSH2</i>	26,9%	30,0%	27,6%
	PREMM (20-39)	Recuento	5	1	6
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i> y/o <i>MSH2</i>	7,5%	5,0%	6,9%
	PREMM >40	Recuento	11	8	19
		% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i> y/o <i>MSH2</i>	16,4%	40,0%	21,8%
Total	Recuento	67	20	87	
	% de Presencia de mutación en <i>MLH1</i> y/o <i>MSH2</i>	100,0%	100,0%	100,0%	

En figura 23 se representan las puntuaciones obtenidas de PREMM<sub>1,2</sub> en los individuos con estudio genético de *MLH1* y/o *MSH2*.

**Figura 23. Puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> en los individuos con análisis genético de *MLH1* y/o *MSH2*.**



A continuación se analizaron los resultados del estudio de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y ambos para distintos puntos de corte de PREMM<sub>1,2</sub> (5%, 6%, 10%, 20% y 40%). Ver tabla 41.

Ningún punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 5% discriminó entre los individuos con o sin mutación en el gen *MLH1*.

El punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 5% tampoco discriminó entre los individuos con mutación o no en el gen *MSH2* ( $p = 1,000$ ); mientras que, al valorarlos de manera conjunta, hubo una tendencia no significativa ( $p = 0,068$ ) a que los individuos con mutación en alguno de los dos genes tuvieran una puntuación de PREMM<sub>1,2</sub> igual o superior al 5%.

El punto de corte de puntuación de PREMM<sub>1,2</sub> de 6% discriminó entre los individuos portadores de mutación germinal o no en *MSH2* ( $p = 0,019$ ) y también sirvió para predecir mutaciones en los genes *MLH1* y/o *MSH2* conjuntamente ( $p = 0,028$ ). Igual sucedió para la puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> de 10%, que discriminó adecuadamente a los portadores de

mutaciones en *MSH2* y en *MLH1/MSH2* ( $p = 0,009$  y  $p = 0,062$ , respectivamente). El punto de corte de  $PREMM_{1,2}$  de 20% fue más útil para predecir mutaciones en *MSH2* solo.

**Tabla 41. Correlación puntos de corte de  $PREMM_{1,2}$  y presencia de mutaciones en *MLH1*, *MSH2* y alguno de estos genes.**

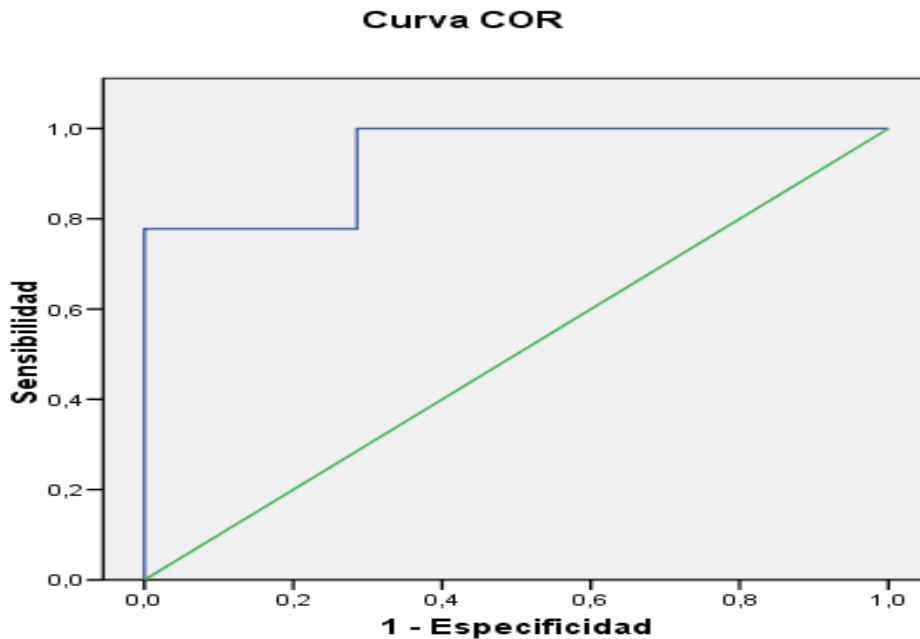
	MLH1 (N=64)			MSH2 (N=60)			MLH1 / MSH2 (N=87)		
	No mut.	Mut.	p	No mut.	Mut.	p	No mut.	Mut.	p
<b><math>PREMM_{1,2} &lt; 5</math></b>	4	0	1,000	3	0	1,000	10	0	0,068
<b><math>PREMM_{1,2} \geq 5</math></b>	54	6		43	14		57	20	
<b><math>PREMM_{1,2} &lt; 6</math></b>	18	2	1,000	14	0	<b>0,026</b>	24	2	<b>0,027</b>
<b><math>PREMM_{1,2} \geq 6</math></b>	40	4		32	14		43	18	
<b><math>PREMM_{1,2} &lt; 10</math></b>	28	5	0,198	21	1	<b>0,009</b>	36	6	<b>0,062</b>
<b><math>PREMM_{1,2} \geq 10</math></b>	30	1		25	13		31	14	
<b><math>PREMM_{1,2} &lt; 20</math></b>	38	6	0,165	31	5	<b>0,034</b>	48	11	0,162
<b><math>PREMM_{1,2} \geq 20</math></b>	20	0		15	9		19	9	
<b><math>PREMM_{1,2} &lt; 40</math></b>	45	6	0,333	35	7	0,064	56	13	0,073
<b><math>PREMM_{1,2} \geq 40</math></b>	13	0		11	7		11	7	

Al analizar el valor diagnóstico del modelo  $PREMM_{1,2}$  para detectar mutaciones en los genes *MLH1* y/o *MSH2*, encontramos lo siguiente:

La curva ROC del modelo  $PREMM_{1,2}$  para la detección de mutaciones en el gen *MLH1* tuvo un área bajo la curva de 0,25 (intervalo de confianza [IC] del 95%, -0,85-0,585), lo que significa que este modelo no identificó a los individuos con mutación en el gen *MLH1*.

Por el contrario, el área bajo la curva del modelo PREMM<sub>1,2</sub> para detectar mutaciones en el gen *MSH2* fue de 0,973 (IC 95%, 0,819-1,054). Ver Figura 24.

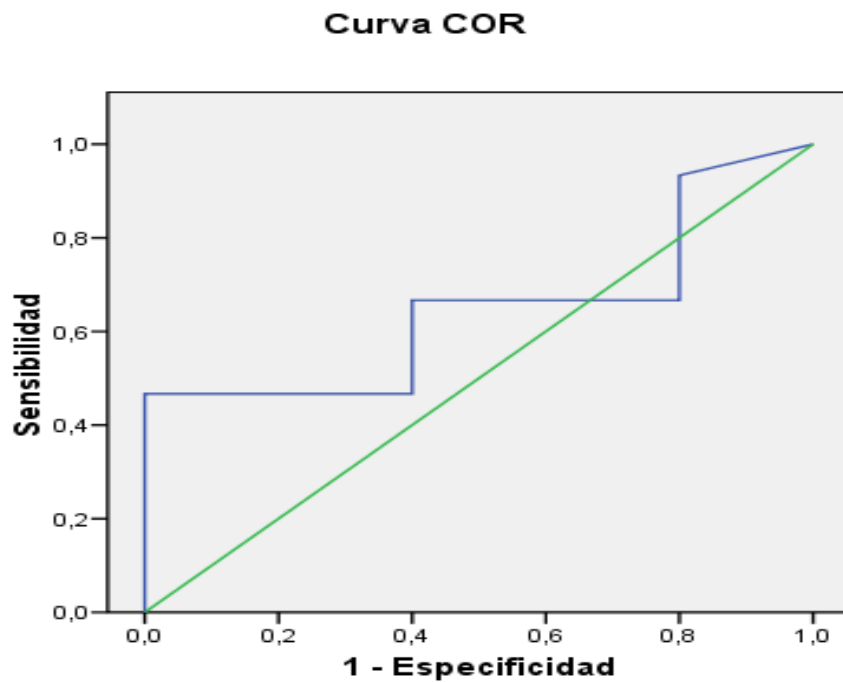
**Figura 24. Curva ROC del modelo PREMM<sub>1,2</sub> para detectar mutaciones en el gen *MSH2*.**



Para un punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 5%, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 0% para detectar mutaciones en el gen *MSH2*. Para el punto de corte de 11,5%, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 57%; esta última aumentó al 71,4%, manteniendo la sensibilidad del 100%, para un punto de corte de 13,5%. El punto de corte de 14,5% de PREMM<sub>1,2</sub>, tenía una sensibilidad del 90% y especificidad del 71,4% para detectar mutaciones en *MSH2*.

El área bajo la curva del modelo PREMM<sub>1,2</sub> para detectar mutaciones de manera conjunta en *MLH1* y/o *MSH2* fue de 0,647 (IC 95%, 0,396-0,897). Ver Figura 25.

**Figura 25. Curva ROC del modelo PREMM<sub>1,2</sub> para predecir mutaciones en el gen *MLH1* y/o *MSH2*.**



Para el punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 5%, la sensibilidad fue 100% y la especificidad 0% para detectar mutaciones en alguno de los genes *MLH1* y/o *MSH2*. Con un punto de corte de 6,5%, la sensibilidad fue 93% y la especificidad del 20%. La especificidad aumentaba al 80% con un punto de corte de 16,5% de PREMM<sub>1,2</sub>, pero la sensibilidad descendía al 53%.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de los puntos de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 5%, 6%, 10%, 20% y 40% para detectar mutaciones en los genes *MLH1* y/o *MSH2* se detallan en las tablas 42-46.

El punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 5% tuvo una sensibilidad del 100% para identificar a los individuos a riesgo de tener mutaciones germinales en cualquiera de los genes, sin embargo, para el gen *MLH1* la especificidad fue muy baja (6,89%). El punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 5% tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 65,2% para identificar individuos portadores de mutación en *MSH2*. El VPN es del 100% para un punto de corte del 5% de PREMM<sub>1,2</sub>. Ver la tabla 42.

**Tabla 42. Sensibilidad y especificidad del punto de corte del modelo PREMM<sub>1,2</sub> de 5% para detectar mutaciones en los genes *MLH1* y/o *MSH2*.**

	Mutación del gen		Total	S	E	VPP	VPN
	No	Sí					
<b><i>MLH1</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
≥ 5%	54	6	60	100,0	6,89	10,0	100,0
< 5%	4	0	4				
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>6</b>	<b>64</b>				
<b><i>MSH2</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
≥ 5%	43	14	57	100,0	65,2	24,5	100,0
< 5%	3	0	3				
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>14</b>	<b>60</b>				
<b><i>MLH1/MSH2</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
≥ 5%	57	20	77	100,0	14,9	25,9	100,0
< 5%	10	0	10				
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>20</b>	<b>87</b>				

p: significancia

S: sensibilidad

E: especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictive negativo

Para el punto de corte de 6% de PREMM<sub>1,2</sub>, la especificidad aumenta para identificar portadores de mutación en *MSH2* y en *MLH1* y/o *MSH2* (especificidad = 30,4% y 35,82%, respectivamente), sin embargo en el caso de la identificación de portadores de mutaciones en *MLH1* y/o *MSH2*, la sensibilidad disminuye ligeramente al 90%, al igual que el VPN al 92,3%. Ver la tabla 43.

**Tabla 43. Sensibilidad y especificidad del punto de corte del modelo PREMM<sub>1,2</sub> de 6% para detectar mutaciones en los genes *MLH1* y/o *MSH2*.**

	Mutación del gen		Total	S	E	VPP	VPN
	No	Sí					
<b><i>MLH1</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
≥ 6%	40	4	44	66,67	31,0	9,99	90,0
< 6%	18	2	20				
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>6</b>	<b>64</b>				
<b><i>MSH2</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
≥ 6%	32	14	46	100,0	30,4	30,4	100,0
< 6%	14	0	14				
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>14</b>	<b>60</b>				
<b><i>MLH1/MSH2</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
≥ 6%	43	18	61	90,0	35,82	29,5	92,3
< 6%	24	2	26				
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>20</b>	<b>87</b>				

p: significancia

S: sensibilidad

E: especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictive negativo

Para el punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 10%, la sensibilidad descendió hasta el 16,67% para identificar a portadores de mutación en el gen *MLH1*, siendo el VPP del 3,20% y el VPN del 84,84%. Por el contrario, la sensibilidad era del 92,86% y la especificidad del 45,65% para las mutaciones del gen *MSH2*, siendo el VPP de 34,21% y el VPN de 95,45%. Cuando se aplicó este punto de corte para identificar mutaciones en alguno de los dos genes (*MLH1* y/o *MSH2*) la sensibilidad del modelo fue del 70% y la especificidad del 53,73%, el VPP de 31,11% y VPN de 85,70%. Ver la tabla 44.



**Tabla 44. Sensibilidad y especificidad del punto de corte del modelo PREMM<sub>1,2</sub> de 10% para detectar mutaciones en los genes *MLH1* y/o *MSH2*.**

	Mutación del gen		Total	S	E	VPP	VPN
	No	Sí					
<b><i>MLH1</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
≥ 10%	30	1	31	16,67	48,27	3,20	84,84
< 10%	28	5	33				
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>6</b>	<b>64</b>				
<b><i>MSH2</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
≥ 10%	25	13	38	92,86	45,65	34,21	95,45
< 10%	21	1	22				
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>14</b>	<b>60</b>				
<b><i>MLH1/MSH2</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
≥ 10%	31	14	45	70,0	53,73	31,11	85,70
< 10%	36	6	42				
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>20</b>	<b>87</b>				

p: significancia  
 S: sensibilidad  
 E: especificidad  
 VPP: Valor predictivo positivo  
 VPN: Valor predictive negativo

El modelo perdió toda la sensibilidad para identificar portadores de mutaciones en *MLH1* si se aplica un punto de corte del 20%. Para este punto de corte, la sensibilidad fue de 64,28% y la especificada ascendió a 67,39%. Para las mutaciones en cualquiera de los dos genes, el punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 20% tuvo una sensibilidad de 71,64% y especificidad de 45%. Ver la tabla 45.

**Tabla 45. Sensibilidad y especificidad del punto de corte del modelo PREMM<sub>1,2</sub> de 20% para detectar mutaciones en los genes *MLH1* y/o *MSH2*.**

	Mutación del gen		Total	S	E	VPP	VPN
	No	Sí					
<b><i>MLH1</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
<b>≥ 20%</b>	20	0	20	0,00	65,51	0,00	86,36
<b>&lt; 20%</b>	38	6	44				
<b>Total</b>	58	6	64				
<b><i>MSH2</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
<b>≥ 20%</b>	15	9	24	64,28	67,39	37,50	86,11
<b>&lt; 20%</b>	31	5	36				
<b>Total</b>	46	14	60				
<b><i>MLH1/MSH2</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
<b>≥ 20%</b>	19	9	28	71,64	45,0	32,14	81,35
<b>&lt; 20%</b>	48	11	59				
<b>Total</b>	67	20	87				

p: significancia

S: sensibilidad

E: especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictive negativo

Con un punto de corte del 40%, la sensibilidad descendió al 50% y 35% para identificar portadores de mutación en *MSH2* y en *MLH1* y/o *MSH2*, respectivamente. La especificidad fue del 76% y 83,58%, respectivamente para predecir el riesgo de mutaciones en *MSH2* y *MLH1*/o *MSH2*. Ver tabla 46.

**Tabla 46. Sensibilidad y especificidad del punto de corte del modelo PREMM<sub>1,2</sub> de 40% para detectar mutaciones en los genes *MLH1* y/o *MSH2*.**

	Mutación del gen		Total	S	E	VPP	VPN
	No	Sí					
<b><i>MLH1</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
<b>≥ 40%</b>	13	0	13	0,00	77,58	0,00	88,23
<b>&lt; 40%</b>	45	6	51				
<b>Total</b>	58	6	64				
<b><i>MSH2</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
<b>≥ 40%</b>	11	7	18	50,0	76,0	38,0	83,33
<b>&lt; 40%</b>	35	7	42				
<b>Total</b>	46	14	60				
<b><i>MLH1/MSH2</i></b>							
<b>PREMM<sub>1,2</sub> score</b>							
<b>≥ 40%</b>	11	7	18	35,0	83,58	38,0	81,15
<b>&lt; 40%</b>	56	13	69				
<b>Total</b>	67	20	87				

p: significancia

S: sensibilidad

E: especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictive negativo

#### 6.1.4. Características de los individuos con PREMM<sub>1,2</sub> ≥20%

Los individuos con puntuaciones más altas de PREMM<sub>1,2</sub> (≥20%) se dividieron según tuvieran o no déficit MMR (alteración de la IMS y/o IHQ de las proteínas MMR). En la tabla 47 se comparan las características de la historia familiar y personal de estos dos subgrupos de individuos.

**Tabla 47. Características de los individuos con PREMM<sub>1,2</sub> ≥20% según el estado MMR.**

	<b>MMR normal (n =11)</b>	<b>Déficit MMR (n =16)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad de diagnóstico de cáncer</b>	45,68 ± 8,29	48,08 ± 9,34	0,505
<b>Sexo (hombre /mujer)</b>	4 (36,4%) / 7 (63,6%)	5 (31,3%) / 11 (68,8%)	0,782
<b>Tipo de tumor (colorrectal /endometrio)</b>	11 (100%) / 0	10 (62,5%) / 5 (31,3%)	<b>0,046 (unil.)</b>
<b>Localización CCR (proximal /distal)</b>	4 (36,3%) / 7 (63,6%)	4 (40%) / 6 (60%)	0,608
<b>Número de adenomas</b>	4,7 ± 7,1	2,13 ± 7,4	0,393
<b>Múltiples tumores (No / Sí)</b>	8 (72,7%) / 3 (27,3%)	9 (56,3%) / 7 (43,8%)	0,384
<b>Edad primer cáncer en la familia</b>	37,45 ± 7,78	37,69 ± 8,95	0,945
<b>Familiares primer grado con CCR</b>	0,64 ± 0,924	1,13 ± 1,08	0,235
<b>Familiares segundo grado con CCR</b>	0,91 ± 1,44	0,5 ± 0,73	0,402
<b>Familiares de primer grado con cáncer endometrio</b>	0,27 ± 0,46	0,63 ± 0,806	0,165
<b>Familiares de segundo grado con cáncer de endometrio</b>	0,36 ± 0,674	0,75 ± 0,93	0,25
<b>Criterios (Ámsterdam / Bethesda)</b>	7 (63,6%) / 4 (36,4%)	11 (68,8%) / 5 (31,3%)	0,782

En la única variable que se halló una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,046$ ) fue en el tipo de tumor consultado. Todos los individuos con PREMM ≥20% sin alteración MMR tenían CCR y no hubo ningún caso de cáncer de endometrio. Por el contrario, entre los individuos con déficit MMR, hubo 5 casos de cáncer de endometrio.

## 6.2. Modelo predictivo MMRpro

### 6.2.1. Descripción de las puntuaciones del modelo MMRpro para la predicción de mutaciones en la serie estudiada

En los 258 individuos de la serie estudiada, se analizaron las puntuaciones derivadas del modelo MMRpro. En tabla 48 se describen las características de los datos obtenidos.

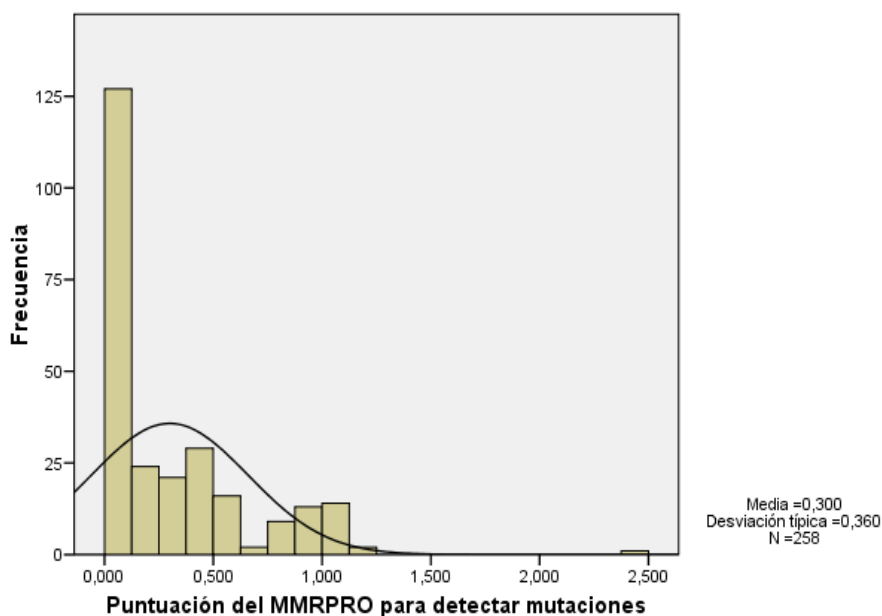
**Tabla 48. Puntuación del MMRpro para predecir el riesgo de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6*.**

N	Válidos	258
	Perdidos	0
Media		,29969
Mediana		,13200
Desv. típ.		,359647
Varianza		,129
Mínimo		,000
Máximo		2,470
Percentiles	25	,01400
	50	,13200
	75	,48650
	95	1,00000

La puntuación media de MMRpro de toda la serie para predecir el riesgo de mutaciones en los genes MMR (*MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6*) fue de 0,29969 (29,96%), mientras que la mediana fue de 0,132 (13,2%). El percentil 25 se situó en la puntuación de MMRpro de 0,014 (1,4%), el 50 en 0,132 (13,2%), el 75 en 0,4865 (48,65%) y el 95 en 1 (100%).

El histograma de la figura 26 muestra la distribución de las puntuaciones de MMRpro para predecir el riesgo de mutaciones en alguno de los genes *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6* en la serie estudiada. La distribución de las puntuaciones fue asimétrica. La mayoría de las puntuaciones fueron inferiores a 0,5. Hubo algunas puntuaciones por encima de 1.

**Figura 26. Distribución de las puntuaciones de MMRpro para predecir el riesgo de mutación en cualquiera de los genes *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6*.**



**6.2.2. Descripción de las puntuaciones del modelo MMRpro para la predicción de mutaciones según la clasificación de riesgo de la serie estudiada**

Se analizaron las puntuaciones obtenidas con el modelo MMRpro para predecir el riesgo de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6* en función de la clasificación final de riesgo que se había obtenido según los criterios clínicos y los resultados del estudio molecular. También se valoró la asociación entre ambos grupos.

La puntuación media del grupo de individuos de riesgo final alto fue de 0,336 (33,6%), y para el de riesgo final bajo de 0,1954 (19,54%), siendo la diferencia estadísticamente significativa (0,000).

**6.2.3. Descripción de las puntuaciones del modelo MMRpro para la predicción de riesgo de cáncer colorrectal y de endometrio en la serie estudiada**

Se aplicó el modelo MMRpro como predictor del riesgo de tener cáncer colorrectal (CCR) y de endometrio en los individuos que no habían sido diagnosticados con anterioridad de estos tumores, respectivamente. En la tabla 49 se analizan las puntuaciones obtenidas.

**Tabla 49. Descripción de las puntuaciones del MMRpro respecto al riesgo de tener CCR y cáncer de endometrio en los individuos de la serie.**

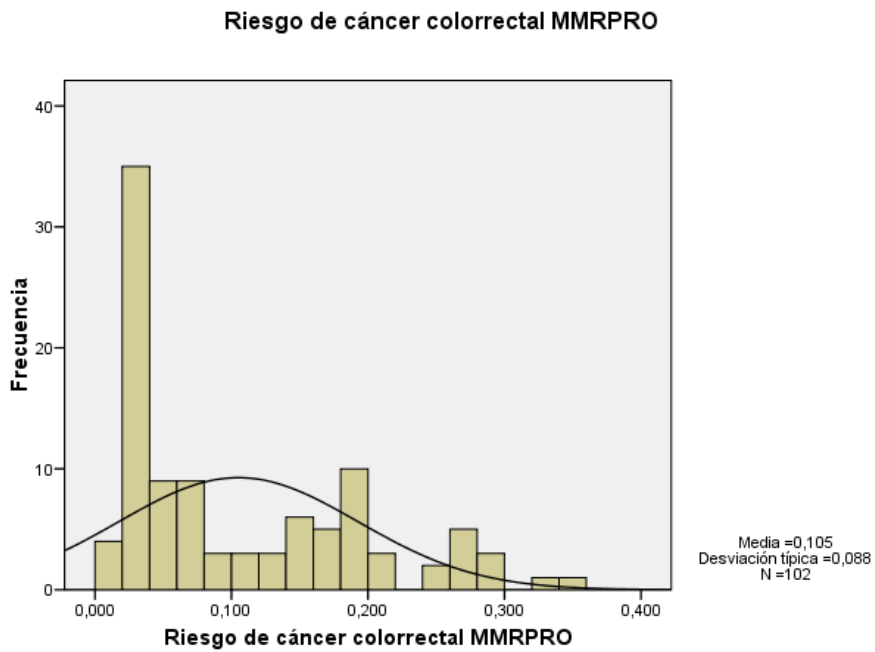
		Riesgo de cáncer colorrectal MMRPRO	Riesgo de cáncer de endometrio MMRPRO
N	Válidos	102	84
	Perdidos	75	93
Media		,10506	,15620
Mediana		,06350	,10800
Desv. típ.		,087787	,165260
Varianza		,008	,027
Mínimo		,005	,000
Máximo		,345	,944
Percentiles	25	,03375	,02025
	50	,06350	,10800
	75	,17700	,22775
	95	,28010	,43300

Respecto al riesgo de los individuos de la serie de tener CCR a lo largo de su vida, la puntuación media de MMRpro fue de 0,10506 (10,56% de riesgo), y la mediana de 0,06350 (6,35%), siendo el valor mínimo de 0,5% y el máximo de 34,5%. El percentil 25 se situó en 3,37% y el 75 en 17,7% de riesgo.

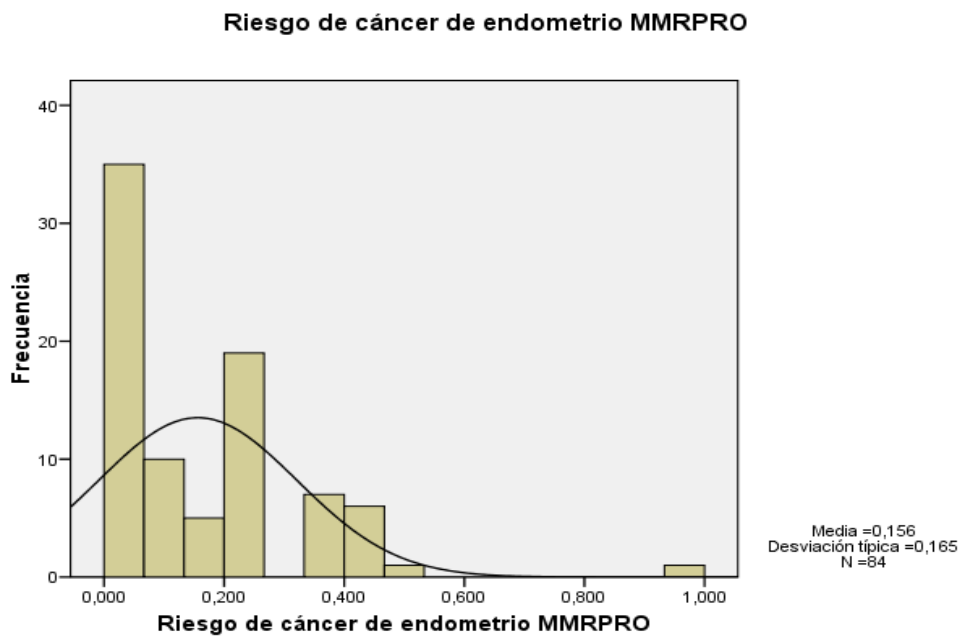
Respecto al riesgo de cáncer de endometrio en las 84 mujeres que no lo habían padecido previamente, la puntuación media de MMRpro fue de 15,62%, siendo la mediana de 10,8%. El percentil 25 se situó en 2,025% y el 75 en 22,77%.

Los histogramas de las figuras 27 y 28 muestran la distribución de puntuaciones de MMRpro obtenidas por los individuos de la serie respecto al riesgo de desarrollar CCR o cáncer de endometrio a lo largo de su vida.

**Figura 27. Puntuaciones de MMRpro respecto al riesgo de cáncer CCR en los individuos de la serie.**



**Figura 28. Puntuaciones de MMRpro respecto al riesgo de cáncer de endometrio en los individuos de la serie.**





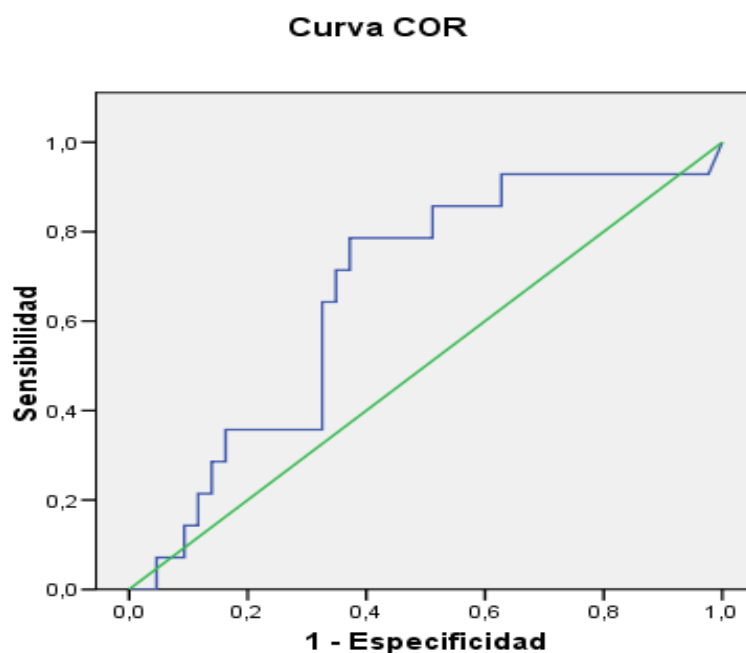
#### 6.2.4. Correlación de las puntuaciones de MMRpro con el hallazgo de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*

La curva ROC del modelo MMRpro para la detección de mutaciones en el gen *MLH1* tuvo un área bajo la curva de 0,484 (IC del 95%, 0,25-0,717), lo que significa que la eficacia de este modelo para identificar a los individuos con mutación en el gen *MLH1* fue escasa.

La curva ROC del modelo MMRpro para la detección de mutaciones en el gen *MSH2* tuvo un área bajo la curva de 0,664 (IC del 95%, 0,505-0,822). Ver Figura 29.

Para la predicción de riesgo de mutación en el gen *MSH2*, el punto de corte de 0,051 (5,1%) del modelo MMRpro tuvo una sensibilidad del 92,9% y especificidad del 37,2%. El punto de corte 0,1035 (10,35%) tuvo una sensibilidad del 85,7% y especificidad del 46,5%. La sensibilidad fue del 71,4% y la especificidad del 65,1% para el punto de corte de 0,1975 (19,75%). Finalmente, para un punto de corte de MMRpro de 0,4075 (40,75%), la sensibilidad fue del 35,7% y la especificidad del 76,7%.

**Figura 29. Curva ROC para la detección de mutaciones del gen *MSH2* con el modelo MMRpro.**

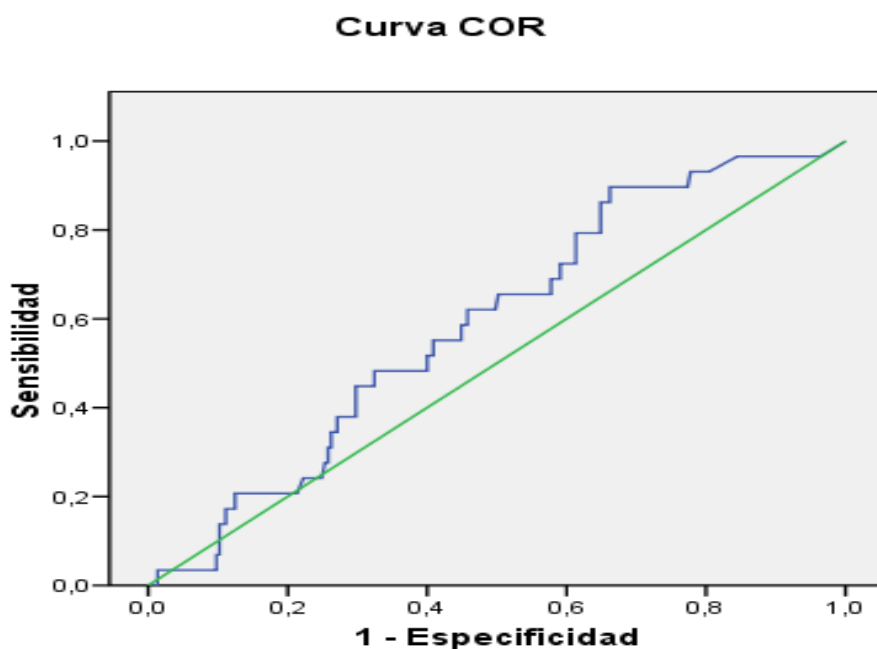


La curva ROC del modelo MMRpro para la detección de mutaciones en el gen *MSH6* tuvo un área bajo la curva de 0,322 (IC del 95%, 0,182-0,462), lo que significa que este modelo no identificó a los individuos con mutación en el gen *MSH6*.

La curva ROC del modelo MMRpro para la detección de mutaciones en *MLH1* y/o *MSH2* y/o *MSH6* tuvo un área bajo la curva de 0,59 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,491-0,689). Ver Figura 30.

Para un punto de corte de MMRpro de 0,0505 (5,05%), la sensibilidad fue del 79,3% y la especificidad del 38,7% para detectar mutaciones germinales en alguno de los tres genes (*MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6*). Para el punto de corte de 0,10050 (10,05%), la sensibilidad fue del 65,5% y la especificidad del 53,8%; esta última aumentó al 55,1%, disminuyendo la sensibilidad al 58,6%, para un punto de corte de 0,20150 (20,15%). El punto de corte de 0,40450 (40,45%) de MMRpro, tenía una sensibilidad del 44,8% y especificidad del 69,3% para detectar mutaciones en alguno de los 3 genes.

**Figura 30. Curva ROC para la predicción del riesgo de mutaciones en *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6* con el modelo MMRpro.**



### 6.3. Modelo predictivo Wijnen

---

#### 6.3.1. Descripción de las puntuaciones del modelo Wijnen para la predicción de mutaciones en la serie estudiada

---

Las puntuaciones obtenidas por los individuos de nuestra serie al aplicar el modelo Wijnen para la predicción de mutaciones en *MLH1/MSH2* se reflejan en la tabla 50.

**Tabla 50. Descripción de las puntuaciones del modelo Wijnen en la serie estudiada.**

N	Válidos	258
	Perdidos	2
Media		,0596
Mediana		,0160
Desv. típ.		,11364
Asimetría		3,430
Error típ. de asimetría		,152
Rango		,80
Mínimo		,00
Máximo		,80
Percentiles	25	,0040
	50	,0160
	75	,0573
	90	,1820

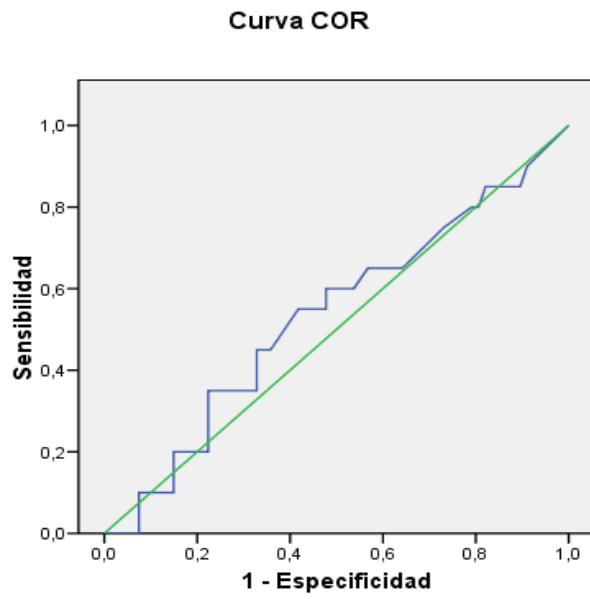
La puntuación mediana fue de 0,016 (rango = 0-0,80). El percentil 25 se situó en 0,004, el 75 en 0,0573, y el percentil 90, en 0,182.

#### 6.3.2. Correlación de las puntuaciones del modelo Wijnen con el hallazgo de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*

---

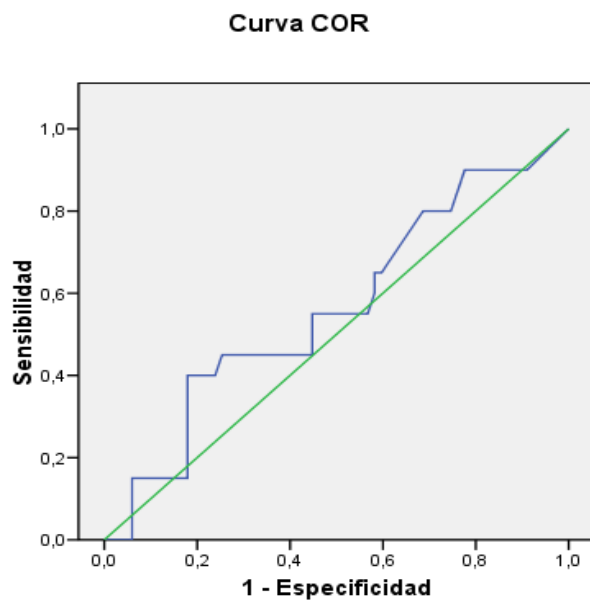
Las figuras 31 y 32 muestran la curva ROC del modelo Wijnen para predecir mutaciones en los genes *MLH1* y/o *MSH2* en la serie estudiada. En la primera (figura 31) se representa el área bajo la curva para la predicción del riesgo individual de mutación, mientras que la segunda (figura 32) exhibe el riesgo familiar de mutación.

**Figura 31. Riesgo individual de mutación del modelo Wijnen en la serie estudiada.**



El área bajo la curva (AUC) de la puntuación de Wijnen individual fue de 0,533 (IC 95%, 0,386-0,679). Este modelo tuvo poco valor predictivo de mutación en esta serie.

**Figura 32. Riesgo familiar de mutación del modelo Wijnen en la serie estudiada.**

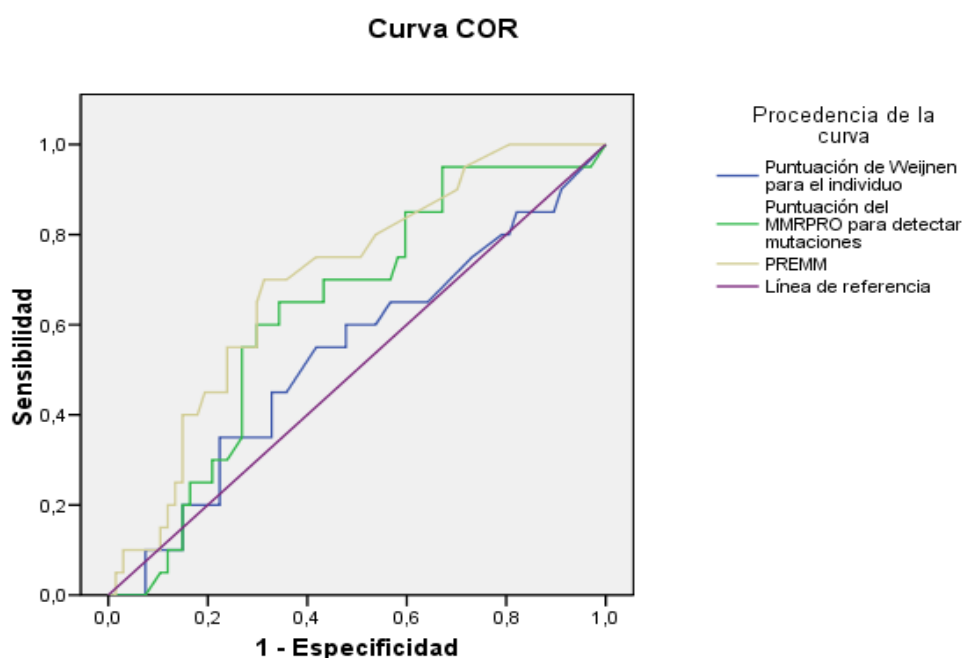


El AUC de la puntuación de Wijnen familiar fue de 0,563 (IC 95%, 0,391-0,709) para predecir el riesgo de mutación en *MLH1/MSH2*.

#### 6.4. Comparación de los modelos PREMM<sub>1,2</sub>, MMRpro y Wijnen para predecir el riesgo de mutación en los genes *MLH1* y *MSH2*

La figura 33 muestra las curvas ROC de cada uno de los modelos para predecir mutación en *MLH1* y/o *MSH2*.

**Figura 33. Curvas ROC para predecir mutación en *MLH1* y/o *MSH2* con cada uno de los modelos.**



Variables resultado de contraste	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
Puntuación de Wijnen para el individuo	,533	,075	,657	,386	,679
Puntuación del MMRPRO para detectar mutaciones	,631	,066	,077	,502	,760
PREMM	,698	,062	,007	,576	,820

El modelo PREMM<sub>1,2</sub> tuvo mejor capacidad predictiva (AUC 0,698 [IC 95%, 0,576-0,82]), que el modelo MMRpro (AUC 0,631 [IC 95%, 0,502-0,76]) (z = 16,75; p < 0,05). Asimismo, ambos modelos fueron superiores al modelo Wijnen (AUC 0,533 [IC 95%, 0,386-0,679]) (z = 10,89 frente a MMRpro; z = 12,69; p < 0,05).

A continuación, en la tabla 51, se detalla la especificidad y el punto de corte de cada modelo para una sensibilidad del 90%.

**Tabla 51. Especificidad de cada modelo en el punto de corte que alcanza una sensibilidad del 90%.**

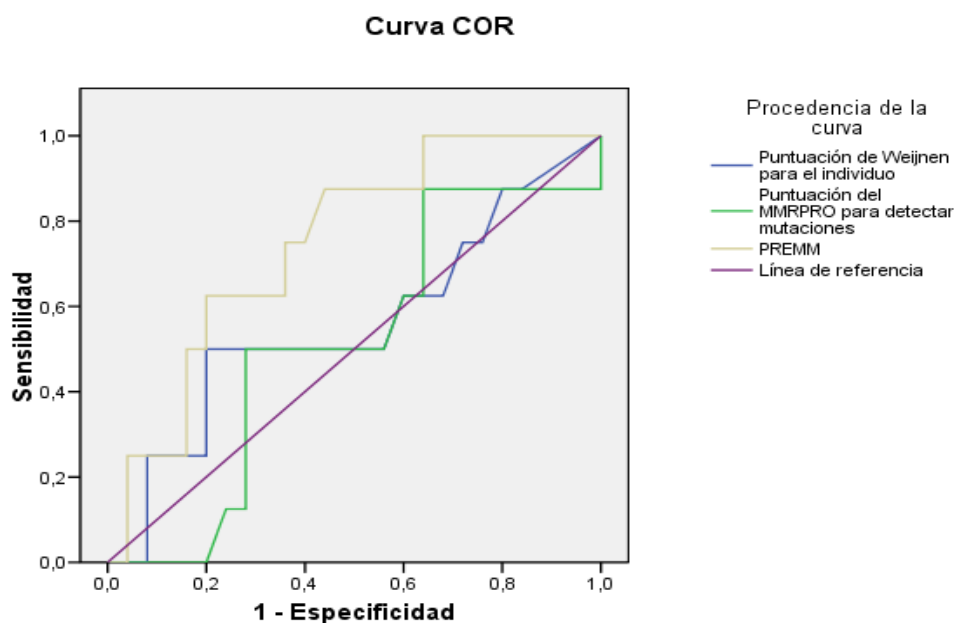
MODELO	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	PUNTO DE CORTE
<b>PREMM<sub>1,2</sub></b>	90,00	29,90	0,075 (7,5%)
<b>MMRpro</b>	90,00	32,80	0,365 (3,65%)
<b>WIJNEN</b>	90,00	9,00	0,005 (0,5%)

El modelo MMRpro es el que tuvo mejor especificidad (32,8%) cuando la especificidad era del 90%, mientras que con el PREMM<sub>1,2</sub> ésta fue del 29,9%. El punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> con el que se obtenía una sensibilidad del 90% fue el de 0,075 (7,5%) de riesgo.

#### 6.5. Combinación de los modelos PREMM1,2, MMRpro y Wijnen con la IMS y la IHQ para predecir el riesgo de mutación

Se calibraron los modelos combinándolos con los resultados de la IMS e IHQ de las proteínas de los genes reparadores y se obtuvieron las curvas ROC correspondientes. Ver Figura 34.

Figura 34. Combinación de los modelos con los resultados de IMS e IHQ.



Variables resultado de contraste	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite superior	Límite inferior
Puntuación de Weijnen para el individuo	,558	,126	,629	,311	,804
Puntuación del MMRPRO para detectar mutaciones	,510	,114	,933	,286	,734
PREMM	,748	,091	,038	,568	,927

a Bajo el supuesto no paramétrico  
 b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Cuando se asociaban los resultados de la IMS e IHQ de la serie, el AUC del modelo  $PREMM_{1,2}$  aumentaba a 0,784 (IC 95% 0,568-0,927), siendo superior al área de los otros dos modelos predictivos ( $z = 5,43$  frente a Wijnen;  $z = 10,35$  frente a MMRpro;  $p < 0,05$ ).

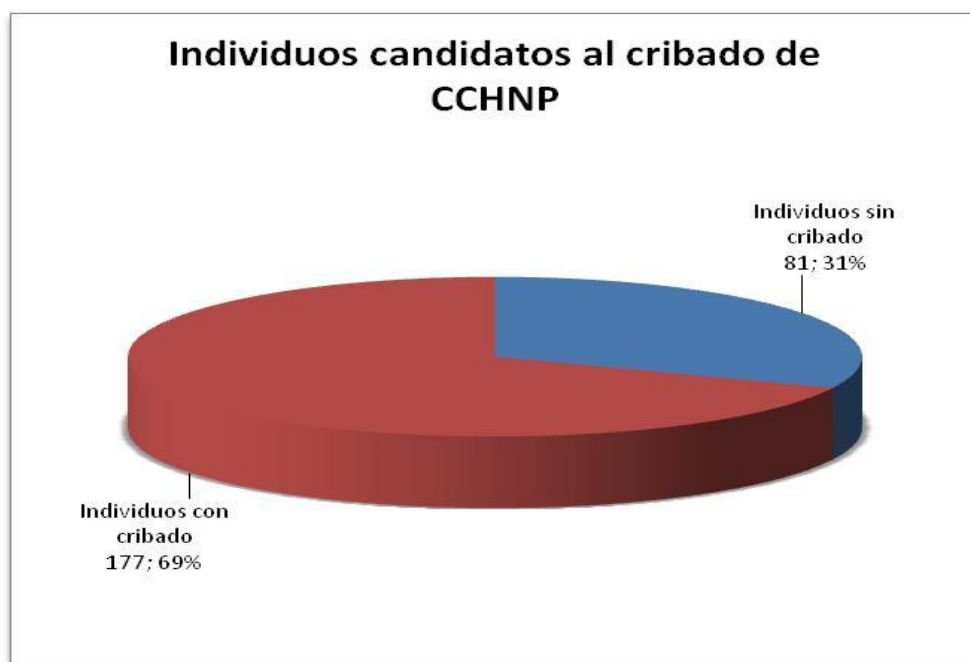
Al combinar la información de la IMS e IHQ, para una sensibilidad del modelo  $PREMM_{1,2}$  del 100%, la especificidad era del 24% con un punto de corte de 0,07 (7%). Con un punto de corte del modelo  $PREMM_{1,2}$  de 14%, la sensibilidad fue del 75% y la especificidad de 64%.

## 7. CARACTERÍSTICAS DE LOS INDIVIDUOS CON INDICACIÓN DE SEGUIMIENTO

### 7.1. Descripción de las características de los individuos del cribado

De los 258 individuos con diagnóstico clínico de sospecha de CCHNP, 177 (69%) se seleccionaron para el seguimiento o cribado. Figura 35.

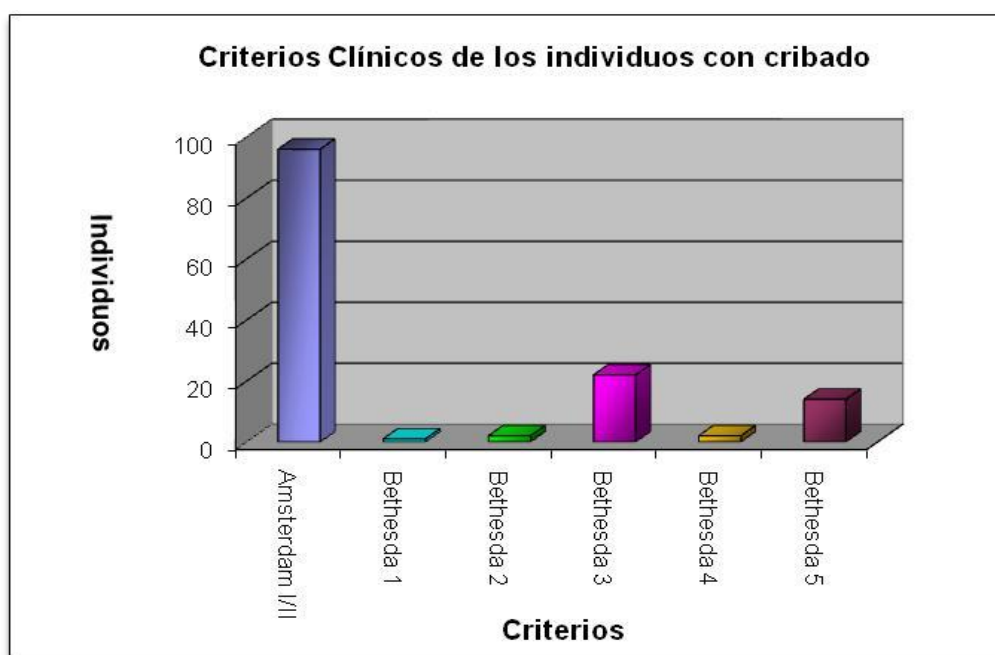
Figura 35. Individuos del cribado.



De los 177 individuos candidatos a la realización de pruebas de cribado de CCHNP, 96 individuos (54%) pertenecían a familias con criterios de Ámsterdam I/II. Los 81 individuos restantes cumplían alguno de los criterios de Bethesda, siendo los más frecuentes el criterio 3 (22 individuos; 12% del total) y el criterio 5 (14 individuos; 8% del total). Los criterios clínicos de los individuos candidatos para la realización de pruebas de cribado se recogen en la figura 36.



**Figura 36. Criterios clínicos de los individuos del cribado.**



La mediana de edad de los individuos seleccionados para el cribado fue de 51 años (rango de 22 a 92 años). Entre los 40 y 64 años de edad se encontraban la mayoría de los individuos. Ciento dos (58%) eran mujeres.

El 30% de los individuos del cribado (n=53) acudieron a la Unidad de Consejo Genético derivados desde los Servicios de Oncología Médica de sus hospitales de referencia. El resto procedían principalmente de los Servicios de Gastroenterología (44 individuos) y de la propia Unidad de Consejo Genético (47 individuos).

Al Departamento de Salud 20 de la Comunidad Valenciana pertenecían la mayoría de individuos seleccionados para la realización de pruebas de cribado de CCHNP (111 individuos); el segundo en orden de frecuencia fue el Departamento 19 de Salud, correspondiente a los hospitales de Alicante y de San Vicente Raspeig (30 individuos). Del resto de los departamentos se incluyeron 36 individuos, el 20% del total.

La mayoría de los individuos a los que se les recomendó cribado de CCHNP tenía estudios primarios (62%; 110 individuos); el 18% (32 individuos) tenía estudios secundarios; un 10% (18

individuos) tenía estudios superiores; y otro 10% (17 individuos) no tenía ningún tipo de estudios.

Ciento quince individuos (65%) tenían una situación laboral activa; los restantes (35%) estaban desempleados, jubilados, de baja laboral o eran amas de casa o estudiantes.

La descripción de las características de los individuos incluidos en el cribado aparece en la tabla 52.

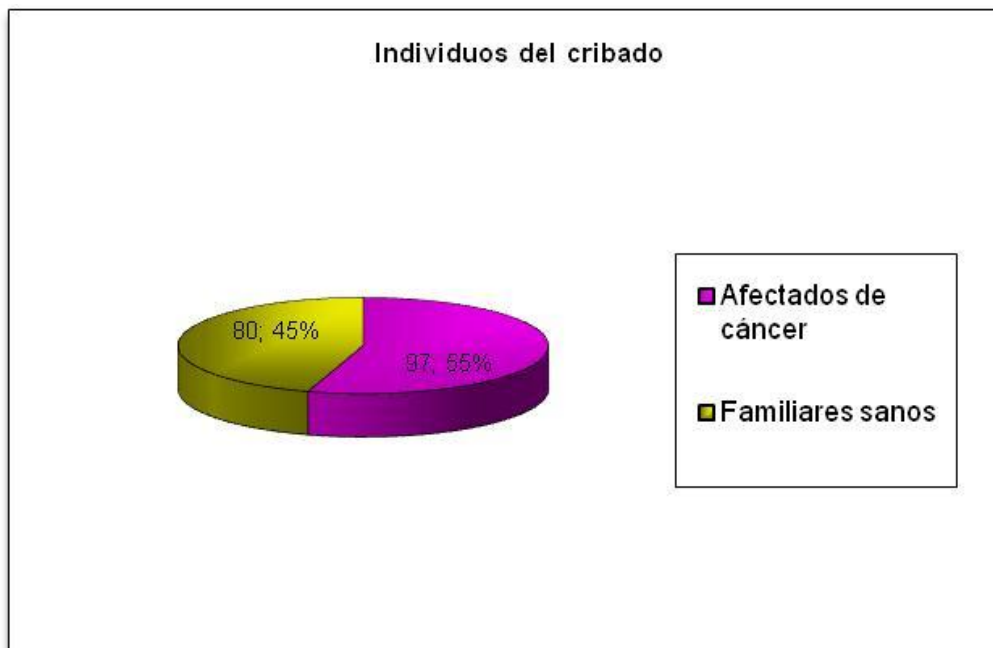
**Tabla 52. Características de los participantes en el cribado.**

	<b>No</b>	<b>%</b>
Individuos	177	
<b>Edad:</b>		
Mediana / Rango	51 / (22-92)	
<25 años	4	2%
25-39 años	37	21%
40-64 años	101	57%
>65 años	35	20%
<b>Género:</b>		
Femenino	102	58%
Masculino	75	42%
<b>Servicio de procedencia:</b>		
Oncología Médica	53	30%
Digestivo	4	25%
Ginecología	44	2%
Cirugía General	5	3%
Atención Primaria	17	10%
Unidad de Consejo Genético	47	27%
Otros	3	2%
<b>Departamento de referencia:</b>		
16. Hospital de Villajoyosa	5	3%
17. Hospital de San Juan de Alicante	13	7%
18. Hospital de Elda	4	2%
19. Hospital de Alicante / San Vicente Raspeig	30	17%
20. Hospital de Elche	111	63%
21. Hospital de Torreveja	14	8%
<b>Nivel de estudios:</b>		
Ninguno	17	10%
Primarios	110	62%
Secundarios	32	18%
Universitarios	18	10%
<b>Situación laboral:</b>		
Trabajador activo	115	65%
Trabajador no activo	28	16%
Ama de casa	30	17%
Estudiante	4	2%

## 7.2. Características clínico-patológicas de los individuos del cribado

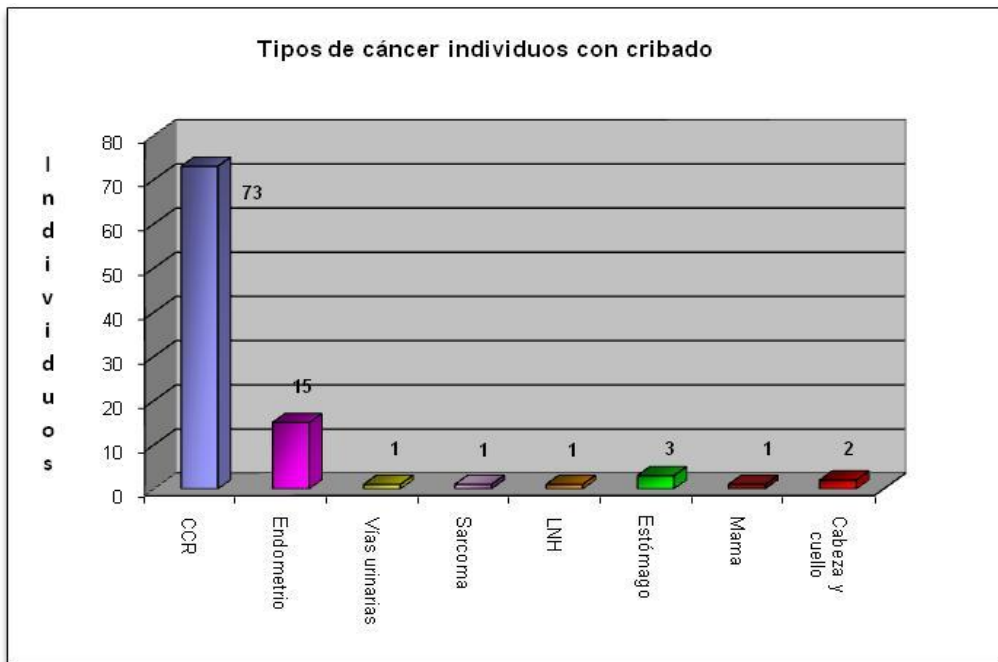
De los 177 individuos seleccionados para la realización de pruebas de cribado de CCHNP, 97 individuos habían sido diagnosticados de cáncer al inicio del estudio y el resto (80 individuos) eran familiares sanos. Figura 37.

**Figura 37. Proporción de afectados de cáncer respecto a familiares sanos entre los individuos del cribado.**



De los afectados por cáncer al inicio del estudio, 73 individuos (75,23%) habían sido diagnosticados de cáncer colorrectal previamente a su primera visita en la Unidad de Consejo Genético. Quince mujeres (15,46%) habían sido diagnosticadas de cáncer de endometrio. Tres pacientes (3%) se habían diagnosticado de cáncer de estómago, también había un paciente con tumor de vías urinarias, otro con sarcoma, dos pacientes con tumores de cabeza y cuello, un paciente con linfoma no Hodgkin y una paciente con cáncer de mama. Ver la figura 38.

**Figura 38. Tipo de cáncer entre los pacientes afectados al inicio del cribado.**



### *7.2.1. Pacientes afectados de cáncer colorrectal al inicio del seguimiento*

#### Localización del cáncer colorrectal

De entre los 73 pacientes que habían sido diagnosticados de cáncer colorrectal previamente al inicio del cribado, en 28 (38,35%) el tumor estaba localizado en el ciego, el colon ascendente o el ángulo hepático del colon. Las siguientes localizaciones en frecuencia fueron sigma y rectosigma con 24 pacientes (32,88%). Ver la figura 39.

#### Tipo histológico

De los 73 individuos que habían sido diagnosticados de cáncer colorrectal al inicio del cribado, 58 tenían un adenocarcinoma sin ninguna diferenciación específica. Diez individuos habían sido diagnosticados de un adenocarcinoma con diferenciación mucinosa. Uno se había calificado de adenocarcinoma con células en anillo de sello y otro de adenocarcinoma medular.

Figura 40.

Figura 39. Localización del cáncer colorrectal entre los pacientes afectados al inicio del cribado.

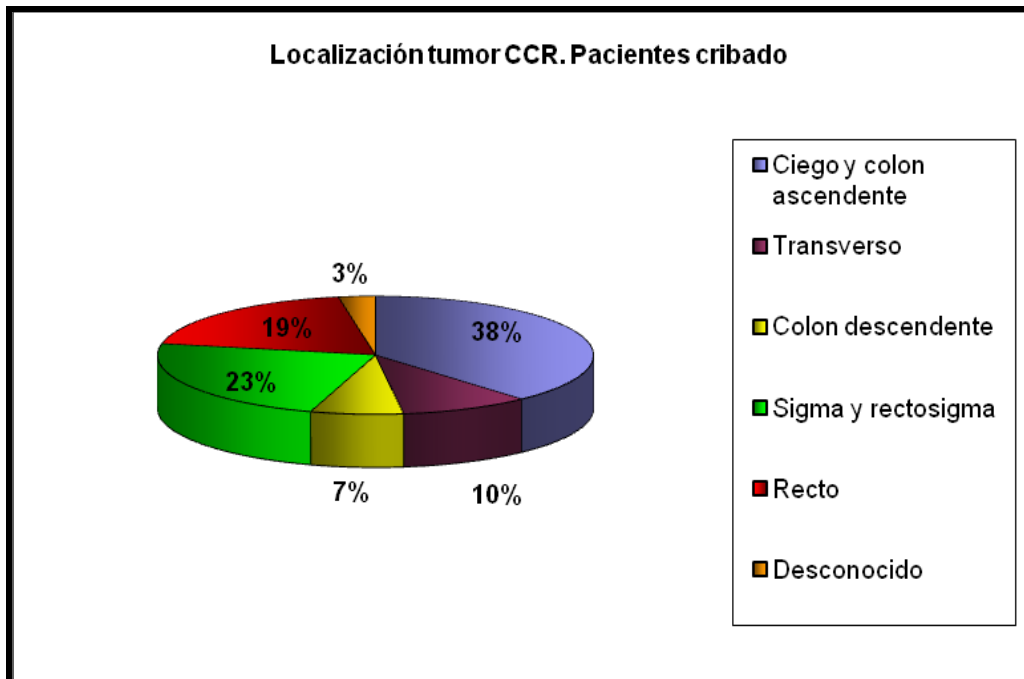
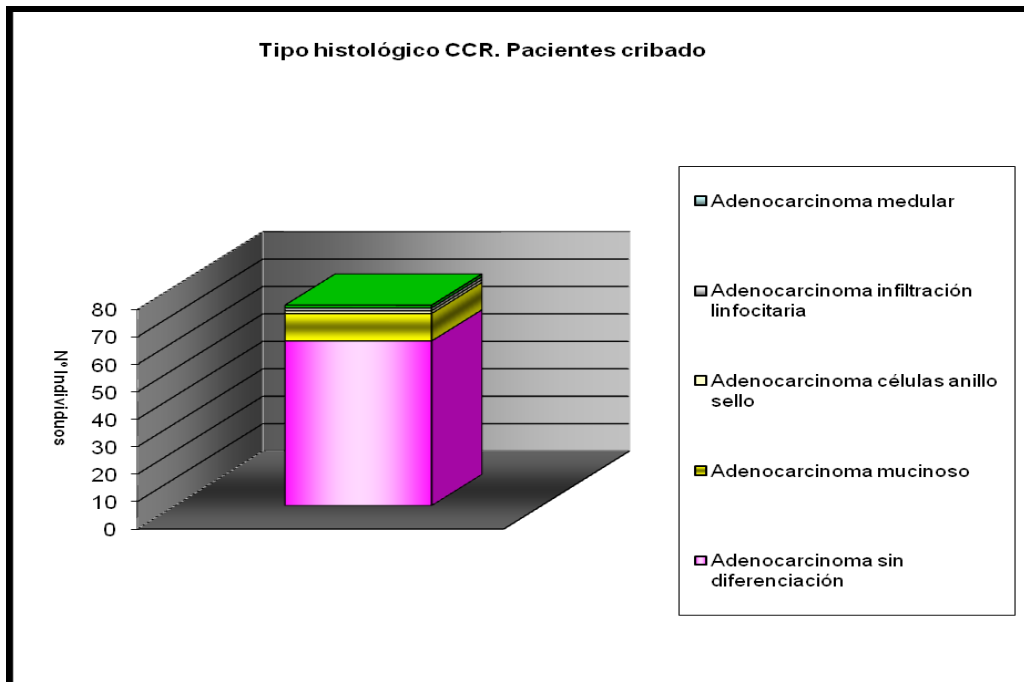


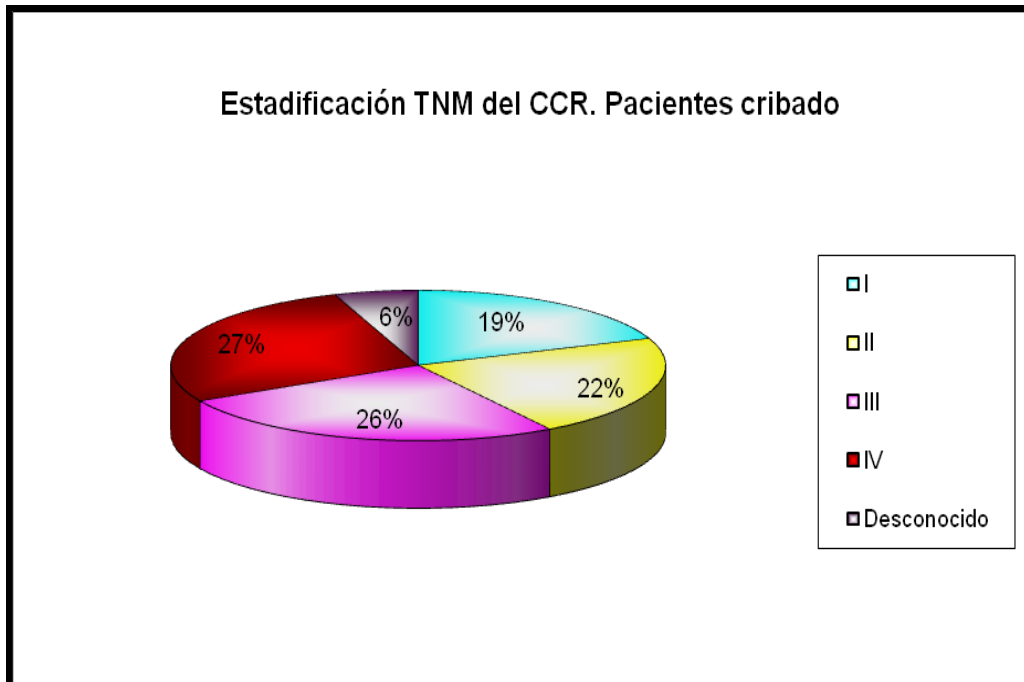
Figura 40. Tipo histológico de CCR en los individuos seleccionados para el cribado.



### Estadificación TNM

Al inicio del periodo de seguimiento, 14 individuos (19,18%) habían sido diagnosticados de cáncer colorrectal estadio I; 16 individuos (21,92%) tenían un cáncer colorrectal estadio II; 19 (26,02%) tenían un tumor estadio III y; 20 individuos (29,4%) tenían metástasis. Ver figura 41.

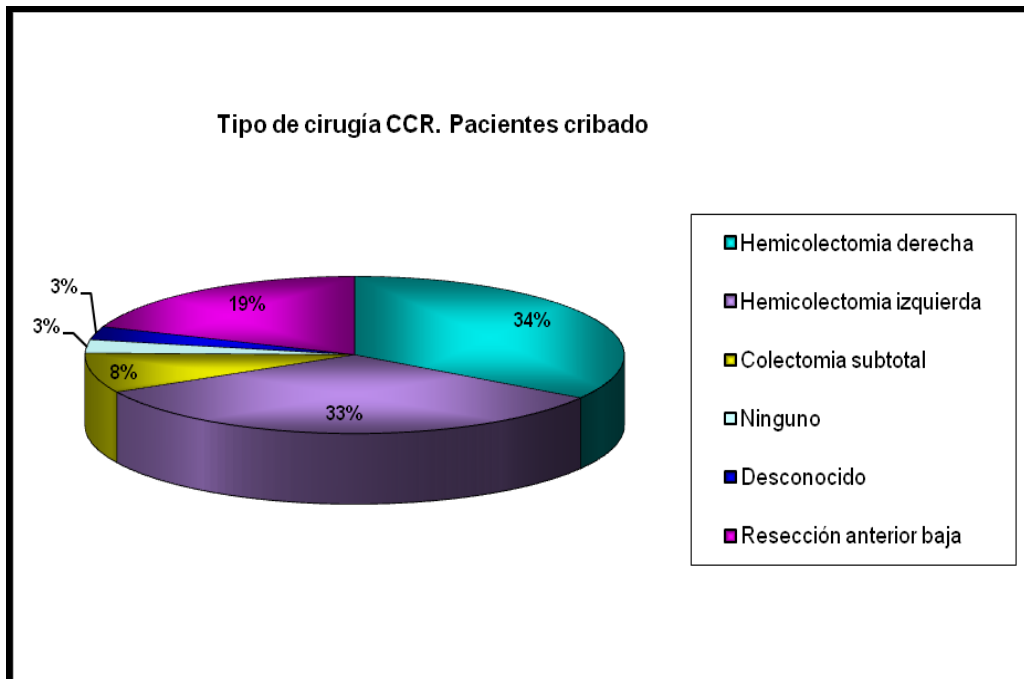
**Figura 41. Estadificación TNM de los CCR en los pacientes al inicio del cribado.**



### Tratamiento quirúrgico

Antes del inicio del cribado, habían sido intervenidos del tumor primario 69 de los 73 seleccionados que tenían cáncer colorrectal: hemicolectomía derecha en 25 individuos; hemicolectomía izquierda o resección anterior baja en 38; y colectomía en 6 individuos. Ver la figura 42.

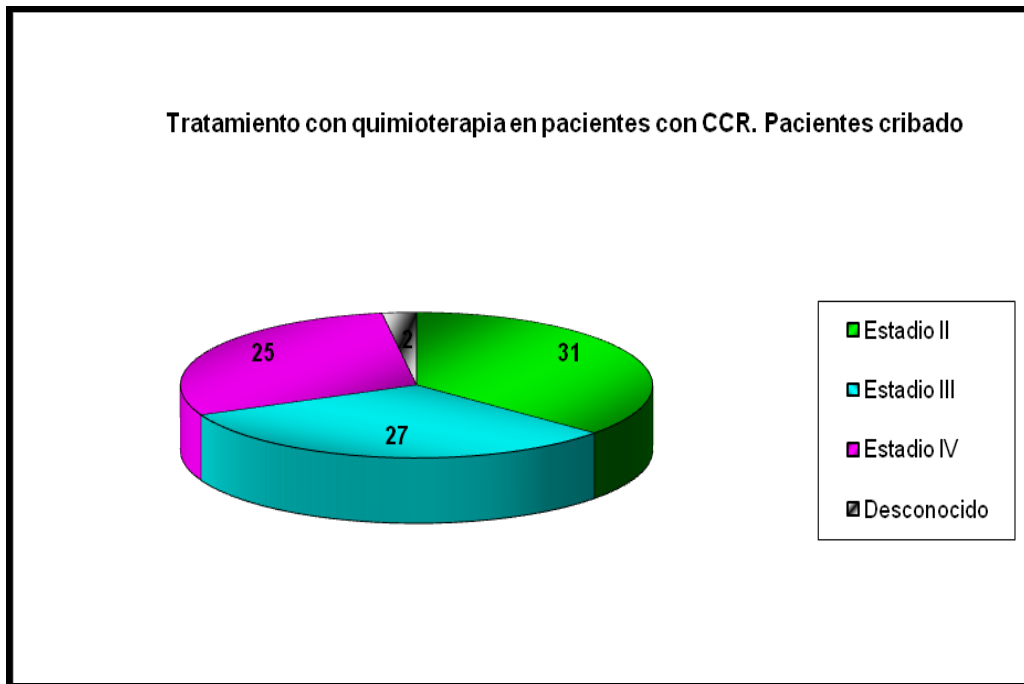
**Figura 42. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal en los pacientes seleccionados para el cribado.**



#### Tratamiento quimioterápico

Cincuenta y dos individuos (71,23%) recibieron quimioterapia para el tratamiento del cáncer colorrectal. Treinta y cuatro fueron tratados con tratamiento de quimioterapia adyuvante (pacientes con estadios II y III) y dieciséis recibieron quimioterapia paliativa. Ver la figura 43.

**Figura 43. Tratamiento quimioterápico del CCR en los pacientes con indicación de cribado.**



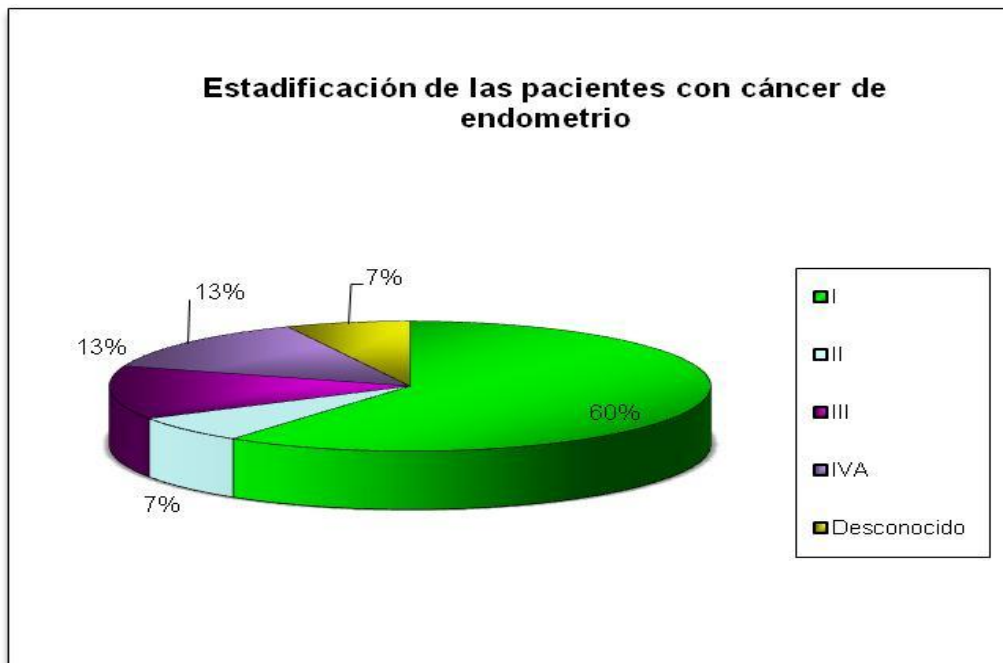
### *7.2.2. Pacientes con cáncer de endometrio al inicio del seguimiento*

De las 15 mujeres que habían sido diagnosticadas de cáncer de endometrio antes del inicio del cribado, 13 tenían un diagnóstico histológico de adenocarcinoma endometriode; otra paciente tenía un tumor adenoescamoso y la restante, un adenocarcinoma con diferenciación sarcomatoide.

Según la clasificación de la FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) y AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) de 2002 del cáncer de endometrio, 10 mujeres se habían diagnosticado en estadios precoces I-II; dos pacientes con estadios III; y otras dos tenían tumores en estadios IVA. En un caso desconocemos la estadificación tumoral y los tratamientos que recibió. Ver la figura 44.



**Figura 27. Estadificación de los cánceres de endometrio en las mujeres seleccionadas para el cribado.**

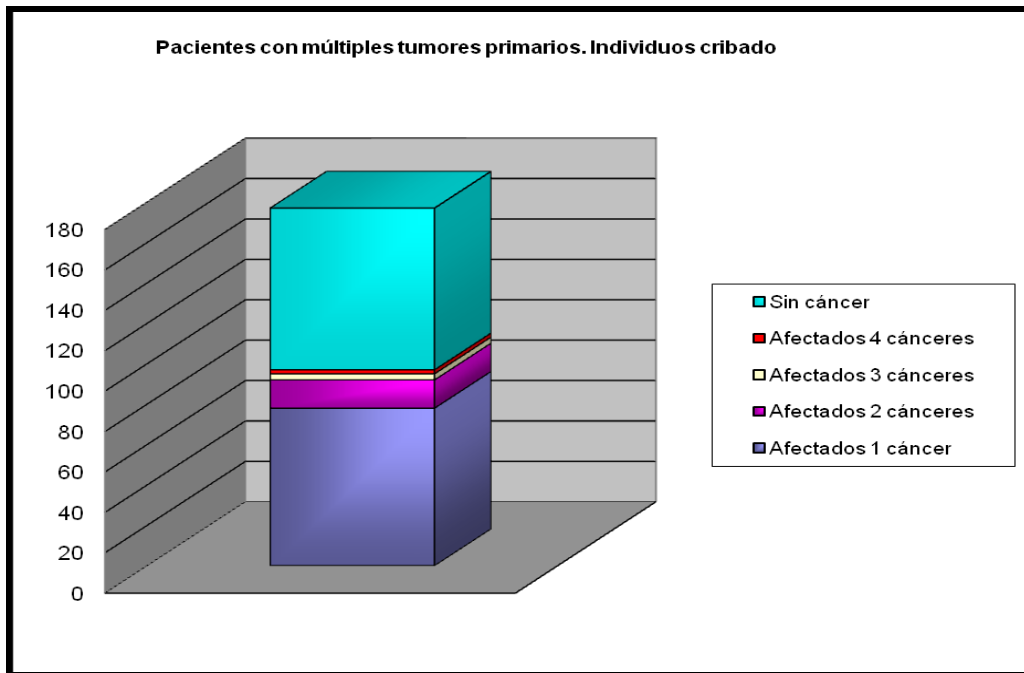


Todas las pacientes fueron tratadas con histerectomía y doble anexectomía y ocho recibieron algún tipo de tratamiento complementario, bien con radioterapia, braquiterapia, hormonoterapia o quimioterapia. En un caso desconocemos los tratamientos que recibió.

### 7.2.3. Pacientes con múltiples tumores al inicio del seguimiento

En los pacientes que habían sido diagnosticados de cáncer antes del inicio del cribado (97 individuos), había 19 individuos (19,6%) que tenían múltiples tumores. Entre estos, había 14 individuos que tenían dos diagnósticos de cáncer; 3 individuos con tres tumores primarios; y 2 individuos con cuatro tumores primarios. Véase la figura 45.

**Figura 45. Individuos con múltiples tumores al inicio del cribado.**



En 12 de los pacientes que habían sido diagnosticados de dos cánceres, uno de los tumores era un cáncer colorrectal. Cuatro individuos tenían dos cánceres colorrectales, uno de ellos tenía dos tumores sincrónicos y en los otros tres se trataba de tumores metacrónicos. Tres mujeres tenían un diagnóstico de cáncer colorrectal y de cáncer de endometrio. El resto de los casos asociaba combinaciones de cáncer colorrectal o cáncer de endometrio con cáncer de estómago, de cervix y de ovario, y hubo dos casos de cáncer colorrectal y tumores cerebrales.

Entre los pacientes que habían sido diagnosticados de tres y cuatro cánceres, un individuo tenía tres cánceres colorrectales sincrónicos; otra mujer dos cánceres colorrectales metacrónicos, un cáncer de intestino delgado y otro de endometrio y; otro paciente asociaba un cáncer de colon con uno de ileon y otro de yeyuno.

En la tabla 53 se describen las características de los individuos que tenían múltiples tumores cuando fueron seleccionados para el cribado.

**Tabla 53. Pacientes con múltiples tumores primarios al inicio del cribado.**

EDAD ACTUAL	SEXO	CRITERIOS CLÍNICOS	CASO ÍNDICE	TUMORES	EDAD DIAGNÓSTICO
72	Hombre	Ámsterdam VII	No	Cabeza y cuello	41
				CCR	70
42	Mujer	Ámsterdam VII	Sí	Endometrio	41
				Ovario	41
78	Hombre	Ámsterdam VII	Sí	CCR	61
				CCR	63
47	Mujer	Ámsterdam VII	No	Endometrio	46
				CCR	47
42	Mujer	Ámsterdam VII	Sí	CCR	41
				Cerebral	41
50	Hombre	Ámsterdam VII	Sí	CCR	48
				CCR	49
81	Mujer	Bethesda 5	Sí	Estómago	81
				CCR	81
58	Mujer	Ámsterdam VII	No	Endometrio	41
				CCR	44
62	Mujer	Bethesda 4	Sí	CCR	42
				Cérvix	54
61	Hombre	Ámsterdam VII	Sí	Neurinoma del acústico	40
				CCR	54
62	Mujer	Bethesda 5	Sí	Endometrio	51
				Estómago	60
55	Hombre	Bethesda 4	Sí	CCR	52
				CCR	52
68	Hombre	Ámsterdam VII	Sí	CCR	64
				CCR	64
53	Mujer	Bethesda 4	Sí	CCR	37
				Endometrio	51
56	Hombre	Ámsterdam VII	Sí	Ileon	40
				Yeyuno	46
				CCR	48
55	Mujer	Bethesda 4	Sí	CCR	54
				CCR	54
				CCR	54
79	Hombre	Ámsterdam VII	Sí	Cabeza y cuello	59
				CCR	73
				Pulmón	73
56	Mujer	Ámsterdam VII	Sí	Intestino delgado	44
				Endometrio	46
				CCR	46
				CCR	51
89	Hombre	Ámsterdam VII	No	Cabeza y cuello	49
				Epidermoide piel	78
				Estómago	78
				Linfoma no Hodgkin	87

#### 7.2.4. Individuos con adenomas colónicos al inicio del seguimiento

Treinta individuos tenían pólipos adenomatosos colónicos, el 17% de los 177 individuos seleccionados para la realización de pruebas de cribado de alto riesgo.

El número medio de adenomas que presentaban estos individuos fue de 8 pólipos (rango de 1 a 30 pólipos adenomatosos).

#### 7.2.5. Individuos colectomizados previamente al inicio del cribado

Ocho individuos estaban colectomizados cuando se inició el cribado. Todos los individuos colectomizados estaban afectados de cáncer, y la intervención se les realizó en el momento del tratamiento del cáncer. Se trataba de 5 mujeres y 3 hombres. Sus edades estaban comprendidas entre los 28 y los 85 años; cinco de ellos tenían menos de 42 años. En cinco casos la localización del tumor primario fue el ciego o el colon ascendente; dos pacientes tenían cáncer de colon transverso. Sólo un paciente tenía tres tumores sincrónicos colónicos en el momento de la colectomía subtotal (uno de ciego y dos de rectosigma). Ocho de los tumores extirpados por la colectomía tenían estadios patológicos I y II por la clasificación TNM, mientras que un paciente tenía un tumor en estadio IIIB (T3 N1 M0) y otro paciente tenía metástasis hepáticas al diagnóstico (T4 N0 M1). Cuatro de los pacientes presentaban pólipos adenomatosos, dos de ellos un número entre 15 y 20. Casi todos los pacientes tratados con la colectomía subtotal tenían una importante carga familiar de cáncer, cuatro cumplían criterios de Ámsterdam I/II y tres cumplían criterios de Bethesda modificados 4 y 5. Véase la tabla 54.

#### 7.2.6. Mujeres histerectomizadas previamente al inicio del cribado

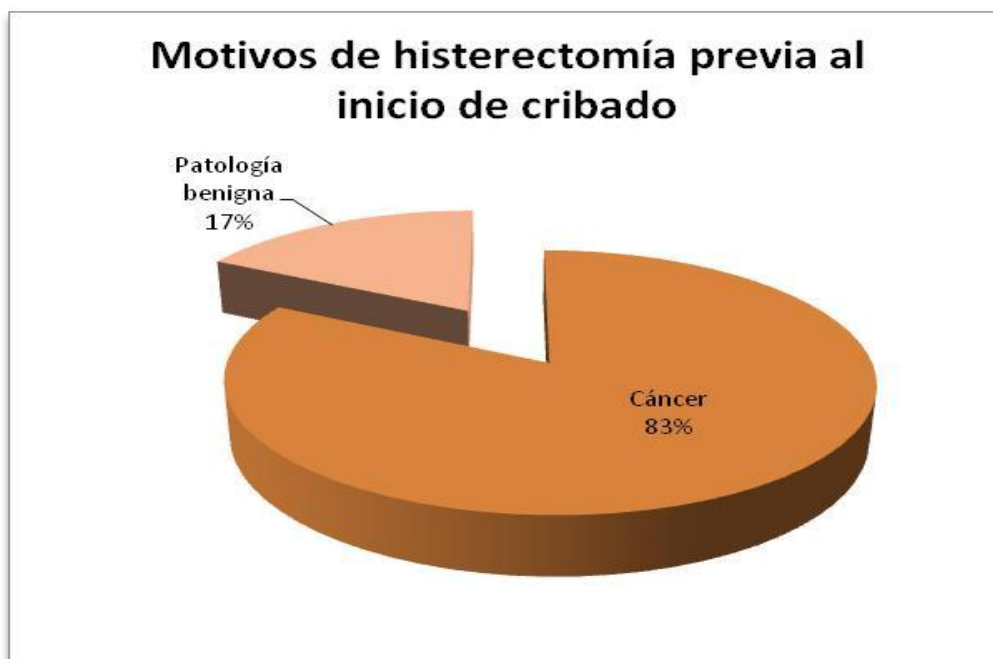
De las 102 mujeres que recibieron recomendaciones de cribado de alto riesgo de cáncer de colon hereditario no polipósico, a 23 (22,55%) se les había realizado una histerectomía y doble anexectomía previa al cribado. De ellas, la intervención se había realizado por cáncer en 19 casos (82,6%) (18 por cáncer de endometrio y una por cáncer de cérvix uterino). Cuatro mujeres habían sido operadas por otros motivos distintos al cáncer, principalmente por

patologías benignas (leiomiomas o pólipos endometriales). Ninguna se había intervenido como prevención primaria para evitar la aparición de cáncer. Véase la figura 29.

**Tabla 54. Características de los individuos colectomizados al inicio del cribado.**

EDAD ACTUAL	SEXO	CRITERIOS	CÁNCER	LOCALIZACIÓN	ESTADIO	EDAD COLECTOMÍA	ADENOMAS COLÓNICOS
73	Mujer	Bethesda 5	CCR	Ciego	T1N0M0	69	0
39	Hombre	Ámsterdam VII	CCR	Colon ascendente	T1N0M0	31	15
50	Mujer	Ámsterdam VII	CCR	Colon transverso	T3N0M0	41	0
39	Hombre	Ámsterdam VII	CCR	Sigma	T2N0M0	37	0
32	Hombre	Ámsterdam VII	CCR	Ciego	T4N0M1	28	0
92	Mujer	Ámsterdam VII	CCR	Colon transverso	T4N0M0	85	2
56	Mujer	Bethesda 5	CCR	Ciego / Sigma / Recto	T2N0M0 / T4N0M0 / T1N0M0	54	20
50	Mujer	Bethesda 1	CCR	Recto	T3N1M0	40	5

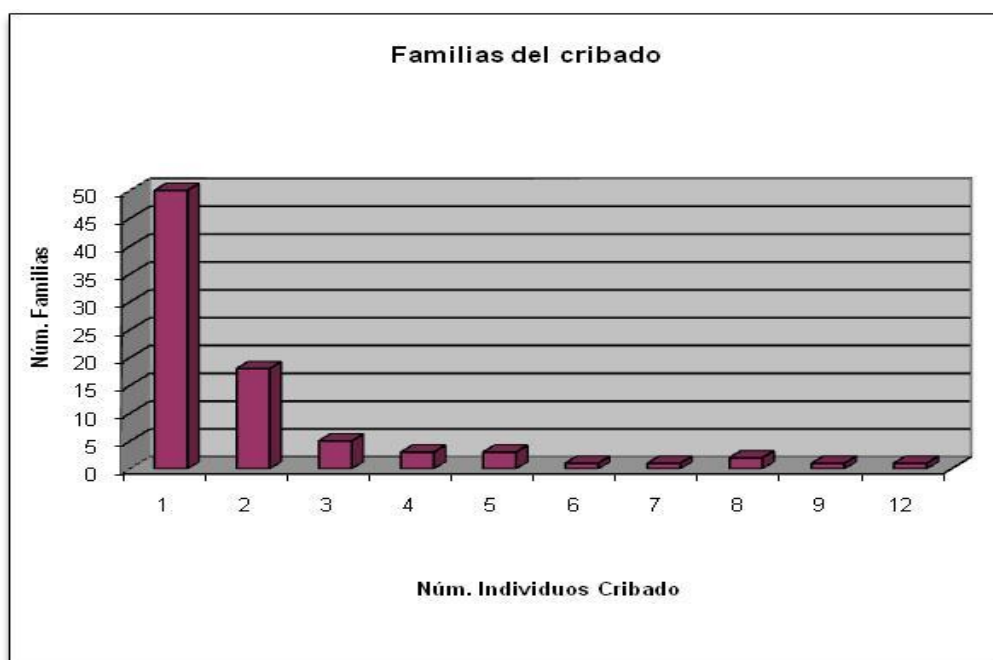
**Figura 46. Motivos de histerectomía previa al inicio del cribado.**



### 7.3. Características de la historia familiar de los individuos del cribado

Los 177 individuos incluidos para la realización de cribado de alto riesgo de cáncer de colon hereditario no polipósico pertenecían a 86 familias diferentes. El rango de individuos que recibió recomendaciones en cada familia osciló de 1 a 12. En 50 familias (58%) solo recibió recomendaciones de cribado un individuo; en 18 familias (21%) dos miembros; en 5 familias (6%) tres miembros; en 3 familias (3%) cuatro miembros; en otras 3 familias (3%) cinco miembros; en dos familias (2%) ocho miembros; en las cuatro familias restantes recibieron recomendaciones de cribado 6, 7, 8, 9 y 12 miembros, respectivamente. Véase la figura 47.

**Figura 30. Familias que recibieron recomendaciones de cribado.**



#### 7.3.1. Características del árbol genealógico de las familias del cribado

El tamaño de las familias a las que se les recomendó cribado de alto riesgo para CCHNP fue grande; los individuos estudiados tenían una mediana de cinco familiares de primer grado (rango de 1 a 17 familiares) y nueve de segundo grado (rango de 2 a 34 familiares).

Respecto a los familiares de primer grado, el 47% (83 individuos) tenía un familiar de primer grado con cáncer colorrectal, y el 27% (47 individuos) tenía dos o más familiares de primer grado afectados de cáncer colorrectal. El 17% (29 individuos) tenía un familiar de primer grado con cáncer de endometrio; y un 37% (66 individuos) tenía un familiar de primer grado afectado de otro cáncer relacionado con el cáncer de colon hereditario no polipósico.

En cuanto a los familiares de segundo grado, hasta el 50% (86 individuos) tenía al menos un familiar con cáncer colorrectal, y un 18% (31 individuos) tenía, al menos, uno con cáncer de endometrio.

El número de familias que tenía algún miembro con adenomas colónicos fue de 34 (40% de las 86 familias con recomendaciones de cribado). La mayoría incluía un solo miembro con pólipos (rango: 1-4, media: 1,2 individuos). El promedio de pólipos adenomatosos en los miembros de estas familias fue de 6 (rango: 1-30 pólipos).

La tabla 55 detalla las características de las familias cuyos miembros recibieron recomendaciones de cribado.

### 7.3.2. Características de los progenitores en los individuos del cribado

En 93 individuos pertenecientes a 47 familias distintas, el árbol genealógico sugirió una transmisión por vía materna. En 63 individuos pertenecientes a 40 familias diferentes, el árbol orientó a una transmisión por vía paterna. Entre los progenitores de los lados afectados de la familia, hubo 57 que habían sido diagnosticados de cáncer. La edad mediana de diagnóstico de cáncer en los progenitores fue de 62 años (rango de 26 a 88 años) si se trataba de la madre, y de 60,5 años (rango de 36-85 años) si el afectado era el padre. En el caso de las madres con cáncer, el 47% (46 mujeres) había sido diagnosticado de cáncer colorrectal, y el 22% (21 mujeres) de cáncer de endometrio. En el caso de la transmisión por vía paterna, la mayoría de los padres afectados (59%, 37 individuos) tenía cáncer colorrectal o de estómago. En la tabla 56 se detallan los tipos tumorales más frecuentemente encontrados en los progenitores.

**Tabla 55. Historia familiar de primer y segundo grado.**

	Primer grado		Segundo grado	
	No	%	No	%
Individuos	177		177	
<b>Número de miembros en las familias:</b>				
Mediana / rango	5 / (1-17)		9 / (2-34)	
0	0		2	1%
1-2	16	9%	1	
3-4	32	18%	12	7%
5-6	57	32%	35	20%
7-8	37	21%	29	16%
9-10	14	8%	22	12%
+11	21	12%	75	42%
<b>Número de miembros afectados por CCR:</b>				
Mediana / rango	1 / (1-6)		1 / (1-4)	
0	47	27%	89	50%
1	83	47%	37	21%
2	30	17%	33	19%
3	12	7%	14	8%
+4	5	3%	4	2%
<b>Número de miembros afectados por cáncer de endometrio:</b>				
Mediana / rango	1 / (1-3)		1 / (1-3)	
0	138	78%	146	82%
1	29	17%	23	13%
2	6	3%	6	3%
3	4	2%	2	1%
<b>Número de miembros afectados por otros tumores relacionados con CCHNP:</b>				
Mediana / rango	1 / (1-3)		1 / (1-6)	
0	90	51%	74	4%
1	66	37%	64	4%
2	9	5%	25	14%
3	11	6%	10	6%
+4			4	2%



**Tabla 18. Progenitores de los individuos del cribado.**

	<b>Madre</b>		<b>Padre</b>	
	No	%	No	%
Individuos	97		63	
<b>Vivo</b>				
No	51	53%	52	83%
Sí	46	47%	11	17%
<b>Afectado por cáncer:</b>				
No	15	15%	16	25%
Sí	82	85%	47	75%
<b>Edad al diagnóstico:</b>				
Mediana / Rango	62 / (26-88)		60,5 / (36-85)	
<b>Tipo de cáncer:</b>				
CCR	46	47%	27	43%
Endometrio	21	22%		
Vías urinarias	1		2	3%
Cerebral	1			
Ovario	3	3%		
Estómago	4	4%	10	16%
Otros	6	6%	8	13%

Del total de los progenitores identificados (160 progenitores; 97 madres y 63 padres), se realizó estudio de mutaciones en alguno de los genes MMR en el 27% (43 de los progenitores identificados, 27 madres y 13 padres). Veintitres progenitores (18 madres y 5 padres) presentaban alguna alteración genotípica. La descripción de las alteraciones encontradas en los progenitores se detalla en la tabla 57.

**Tabla 57. Genotipo de los progenitores.**

	<b>Madre</b>		<b>Padre</b>	
	No	%	No	%
Individuos	97		63	
<b>Estudio genético:</b>				
No	70	75%	50	79%
Sí	27	25%	13	21%
<b>Descripción del genotipo:</b>				
Arg911X MSH6	1			
c.387_388delTC (exon 3) MSH2	2			
G244D (exón 9) MLH1	3		2	
Lys618Ala (exón 16) MLH1	1			
Thr82Ala MLH1	3			
Val878Ala (exon 4) MSH6	8		2	
c.222_223delTC (exon 2) MSH2	0		1	

#### 7.4. Resultados del análisis molecular en los individuos del cribado

##### 7.4.1. Análisis de la inestabilidad de microsatélites

En 76 individuos se realizó el análisis de la inestabilidad de microsatélites (IMS). De ellos, 63 fueron casos índices y 13 fueron familiares afectadas, en las que el resultado de IMS en el caso índice fue negativo (para descartar que se tratara de una fenocopia).

Del total de individuos analizados, sólo 23 (30,26%) presentaron IMS positiva. Véase la figura 48.

##### 7.4.2. Análisis de las proteínas MMR por IHQ en los individuos del cribado

El análisis de la expresión de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* por inmunohistoquímica se realizó en 72 tumores, de los que 58 pertenecían a casos índices y 14, a familiares afectados de cáncer.

En 27 casos hubo pérdida de expresión de al menos un gen MMR. En dos casos hubo pérdida de expresión de las tres proteínas (MLH1, MSH2 y MSH6), en 9 de MSH2 y MSH6, en 11 de MLH1, en 4 de MSH6 y en uno de MSH2 sólo. Véase la tabla 58.

Figuras 48. Estudio y resultado de IMS en los individuos del cribado.

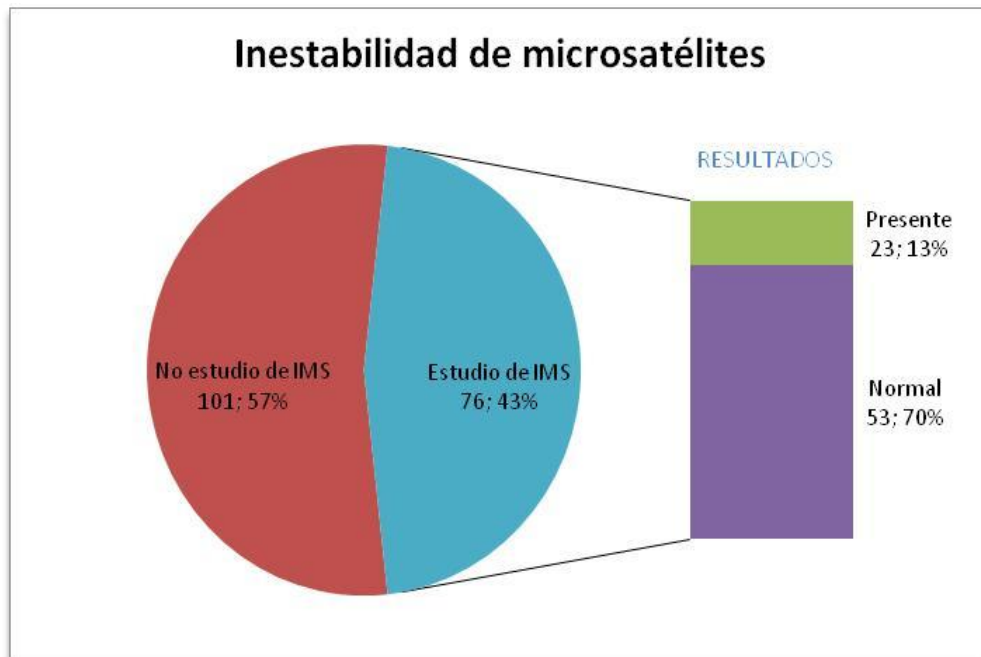


Tabla 58. Estudio IHQ en los individuos del cribado.

<b>Estudio IHQ de proteínas MMR</b>		
No	105	59%
Sí	72	41%
<b>Expresión de MLH1:</b>		
Normal	59	82%
Anormal	13	18%
<b>Expresión de MLH2:</b>		
Normal	60	83%
Anormal	12	17%
<b>Expresión de MSH6:</b>		
Normal	57	79%
Anormal	15	21%

### 7.4.3. Análisis de mutaciones en los genes MMR en los individuos del cribado

#### Rastreo de mutaciones puntuales en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*

El rastreo de mutaciones puntuales de los genes reparadores se efectuó en 92 individuos a los que se les dieron recomendaciones de cribado. En 24 casos se analizaron los tres genes (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*); en 2 casos se estudiaron *MLH1* y *MSH2*; y en 5 casos se estudiaron *MSH2* y *MSH6*. Se analizaron mutaciones puntuales sólo en el gen *MLH1* en 25 individuos, sólo en el gen *MSH2* en 8 individuos y en el gen *MSH6* en 28 individuos.

En el gen *MLH1* se encontró mutación en 6 individuos pertenecientes a tres familias diferentes. Igualmente, se identificaron 13 individuos portadores de alguna variante de efecto desconocido; estos pertenecían a otras tres familias diferentes.

En el gen *MSH2* se encontró mutación en 9 individuos pertenecientes a cinco familias diferentes. También se identificó una variante de efecto desconocido en un individuo.

En el gen *MSH6* se encontró mutación en 9 personas que pertenecían a 6 familias diferentes. Además, se identificó alguna variante de efecto desconocido en 14 individuos que pertenecían a 5 familias distintas.

Todos los individuos de la serie en los que se identificó una mutación patogénica fueron candidatos a seguimiento y recibieron medidas de cribado. Véase tabla 10.

#### Estudio de grandes reordenamientos en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*

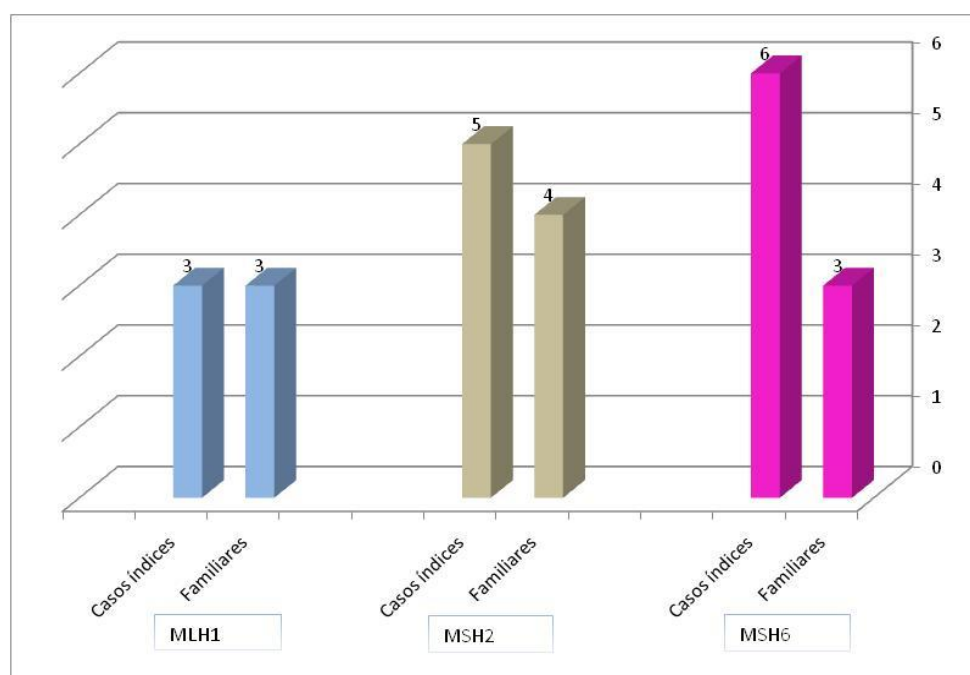
Se realizó el estudio de grandes reordenamientos en los genes *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6* por MLPA en 35 individuos. En 12 se analizaron los tres genes, en 18 se analizaron los genes *MLH1* y *MSH2* y en un caso se analizaron los genes *MSH2* y *MSH6*. El gen *MLH1* fue el único gen que se estudió en un caso; el gen *MSH2* fue el único gen estudiado en dos individuos y el gen *MSH6* sólo en uno.

Entre los individuos seleccionados para el cribado de CCHNP, 5 (3%) eran portadores de una gran delección en el gen *MSH2*. En *MLH1* y en *MSH6* no se encontró ninguna gran

delección. Los cinco individuos que tenían un gran reordenamiento pertenecían a tres familias diferentes.

Todos los individuos en los que se identificó una mutación por una gran delección en un gen recibieron recomendaciones de seguimiento. Véase tabla 15.

**Figura 49. Mutaciones puntuales identificadas en casos índices y familiares seleccionados para el cribado de CCHNP.**



## 8. ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES DE CRIBADO

### 8.1. Tiempo y estado del seguimiento en los individuos del cribado

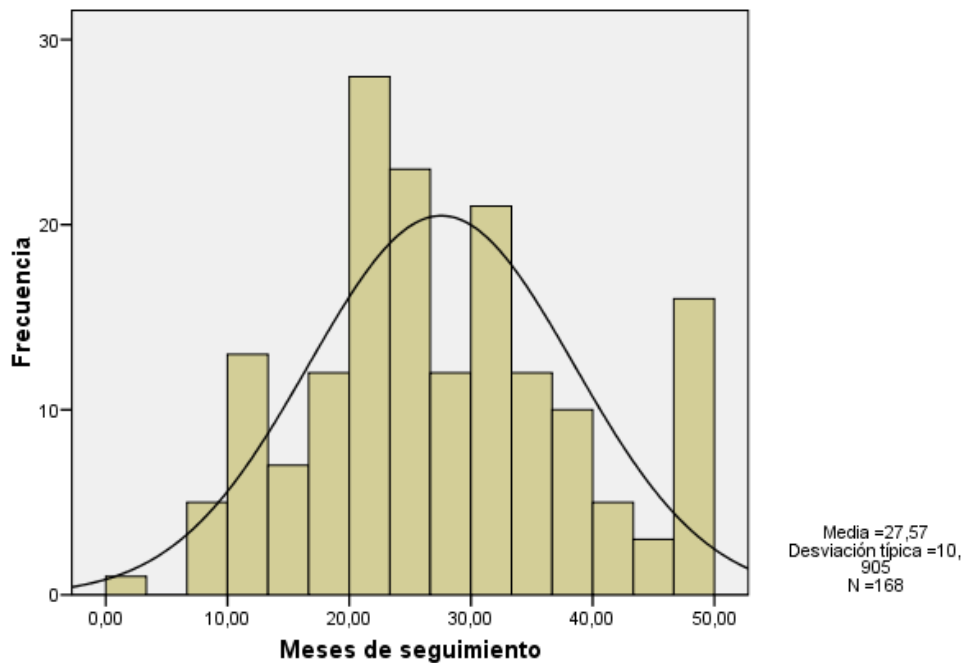
El tiempo medio de seguimiento desde el inicio del cribado en los individuos de alto riesgo de cáncer de colon hereditario no polipósico fue de  $27,57 \pm 10,9$  meses (rango de 1 a 49,13 meses). En la tabla 59 se describe el tiempo de seguimiento de los individuos del cribado.

**Tabla 59. Tiempo de seguimiento (meses) de los individuos del cribado.**

N	Válidos	168
	Perdidos	9
Media		27,5701
Mediana		25,5977
Moda		47,96
Desv. típ.		10,90482
Asimetría		,263
Error típ. de asimetría		,187
Mínimo		1,00
Máximo		49,13
Percentiles	25	20,9977
	50	25,5977
	75	34,1977
	90	46,0510

En la figura 50 se observa la distribución del tiempo de seguimiento de los individuos incluidos del grupo de cribado.

**Figura 50. Tiempo de seguimiento.**



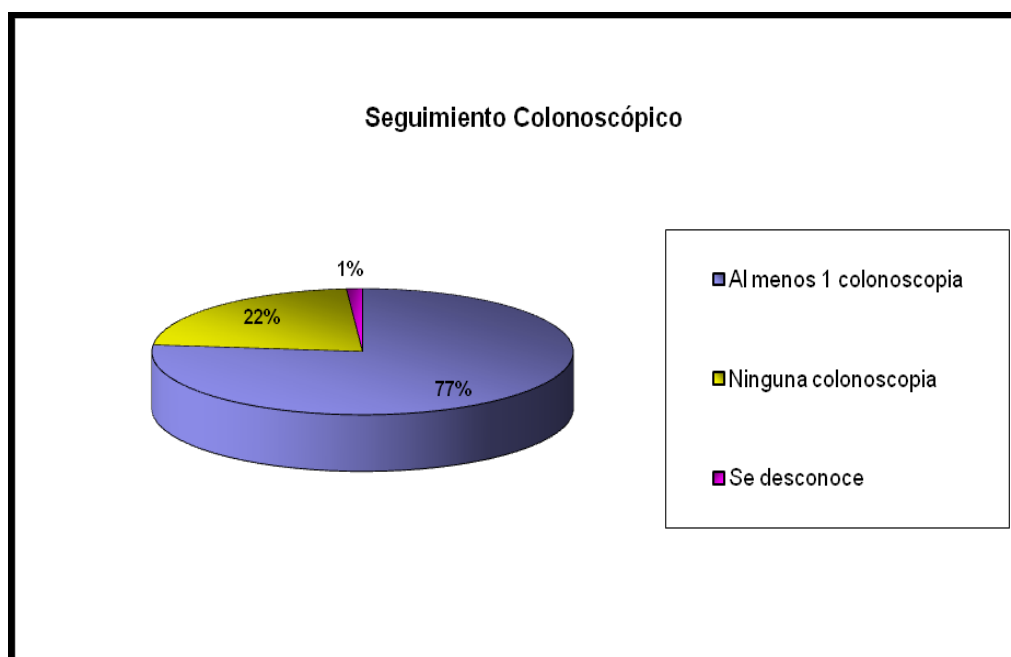
En el momento de efectuar este estudio, en 25 casos ya no era posible hacer una evaluación del seguimiento, por los siguientes motivos: 10 individuos habían fallecido antes del inicio del cribado y 13 individuos fallecieron durante el seguimiento, todos ellos a causa del cáncer. En dos individuos se perdió el contacto durante el cribado.

## 8.2. Seguimiento colonoscópico

### 8.2.1. Cumplimiento de las recomendaciones de cribado colonoscópico

El seguimiento colonoscópico se indicó en 167 individuos. En cuatro individuos se retrasó el momento de inicio del cribado por tener una edad inferior a 25 años. De los 163 restantes, 125 (77%) se realizaron al menos una colonoscopia de cribado; 36 individuos (22%) no se realizaron ninguna colonoscopia durante el seguimiento y en 2 casos se desconoce si se realizaron el cribado colonoscópico o no. Véase la figura 51.

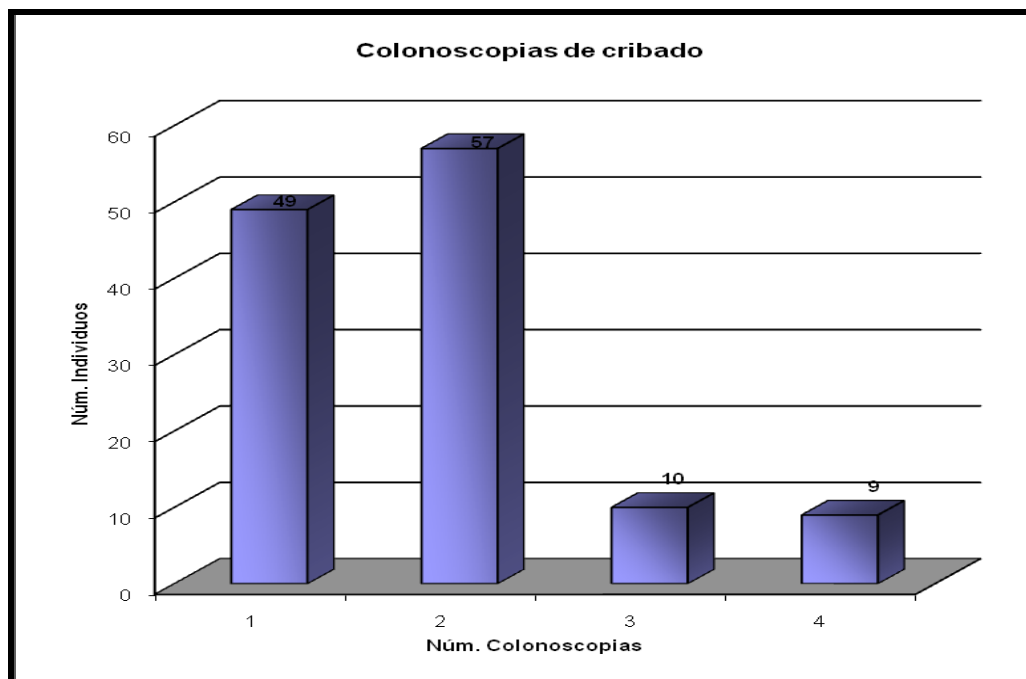
**Figura 51. Seguimiento colonoscópico.**



De los individuos que se realizaron alguna colonoscopia de cribado, 119 individuos (95,2%) se la realizaron en su hospital de referencia.

Cuarenta y nueve individuos (39,2%) se realizaron una única colonoscopia durante el tiempo de seguimiento, 57 (45,6%) se realizaron dos colonoscopias de cribado, 10 (8%) se realizaron 3 colonoscopias y 9 individuos (7,2%) se hicieron cuatro colonoscopias. Véase la figura 52.

**Figura 52. Colonoscopias de cribado.**



De los 163 individuos con indicación de cribado colonoscópico, desde el inicio del seguimiento a 49 individuos se les había indicado la realización de una colonoscopia, a 73 individuos se les había indicado la realización de 2 colonoscopias, a 31 individuos se les había indicado 3 colonoscopias, y a 10 individuos se les había recomendado 4 colonoscopias. En la tabla 60 aparece el número de colonoscopias recomendadas y el de colonoscopias realizadas.



**Tabla 60. Colonoscopias pautadas y realizadas.**

Núm. Colonoscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Colonoscopias Realizadas	Núm. Individuos
1	49	0	15
		1	30
		2	4
2	73	0	15
		1	14
		2	39
		3	3
		Desconocido	2
3	31	0	5
		1	5
		2	12
		3	7
		4	2
4	10	0	1
		1	0
		2	2
		3	0
		4	7

De los 163 individuos con indicación de cribado colonoscópico, 99 individuos (57,2%) siguieron las recomendaciones pautadas.

Dieciséis individuos (10%) se realizaron, al menos, una colonoscopia de cribado más de lo que les correspondía según la pauta recomendada.

Treinta y seis individuos (22%) no se habían realizado ninguna colonoscopia de cribado por el momento.

Cincuenta y tres individuos (33%) habían fallado en realizarse una colonoscopia de las que se les recomendaron.

Entre los individuos a los que se les recomendaron dos o más colonoscopias (n=114), 27 individuos (27%) fallaron en realizarse más de una colonoscopia.

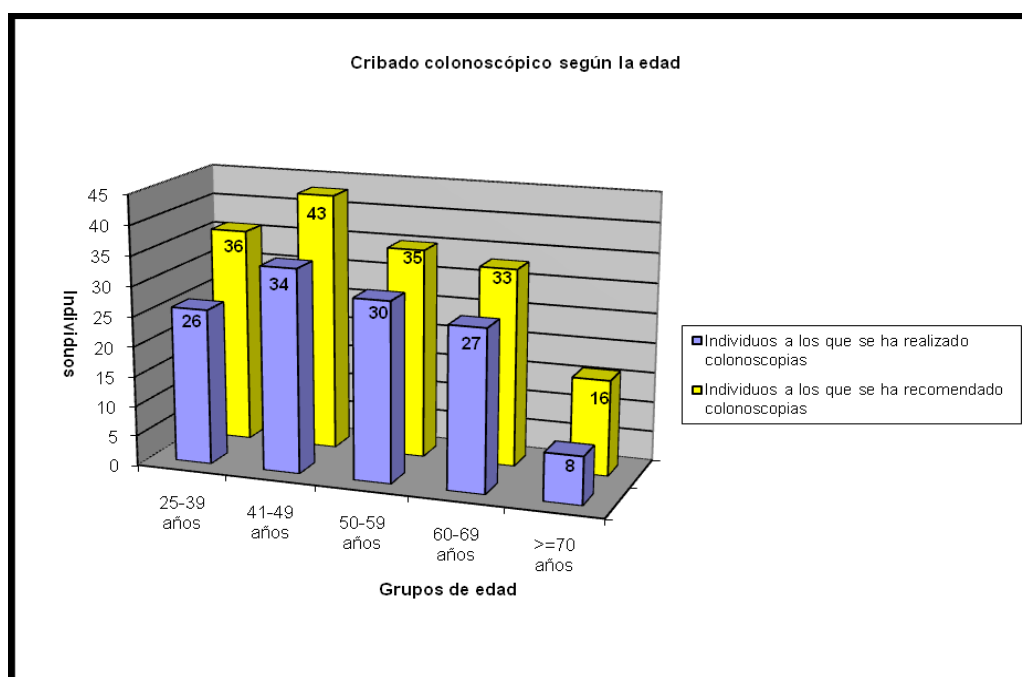
### *8.2.2. Cribado colonoscópico según la edad*

---

El rango de edades de los individuos incluidos para realizar cribado colonoscópico fue de 25 a 87 años. La mediana de edad de este grupo de individuos fue de 43 años.

Entre los 25 y los 39 individuos, se indicó la realización de colonoscopia de cribado en 36 y 26 de ellos se realizaron, al menos, una. Entre los 40 y 49 años, se indicó la realización de colonoscopia en 43 individuos y 34 se realizaron al menos una. Entre los 50 y 59 años, se indicó la realización de colonoscopia en 35 individuos y 30 se realizaron al menos una. Entre los 60 y 69 años, se indicó la colonoscopia en 33 individuos y 27 se realizaron al menos una. En los individuos con 70 o más años, se indicó la realización de colonoscopia en 16 casos, ocho se realizaron al menos una colonoscopia y en dos se desconoce si se realizaron o no alguna colonoscopia. Véase la figura 53.

**Figura 53. Colonoscopias indicadas y realizadas en función de la edad.**



La edad media de los individuos que cumplieron las recomendaciones del cribado colonoscópico fue de  $47,99 \pm 13,99$  años (rango = 22-83 años; percentil (P) 25 = 38 años; P50 = 48 años; P75 = 59 años), y la de los que no lo cumplieron fue de  $51,26 \pm 15,29$  años (rango = 26-88 años; P25 = 41 años; P50 = 49 años; P75 = 63 años). El cumplimiento del cribado colonoscópico en los distintos grupos de edades se detalla en la 61.

**Tabla 61. Cumplimiento del cribado colonoscópico en los distintos grupos de edad.**

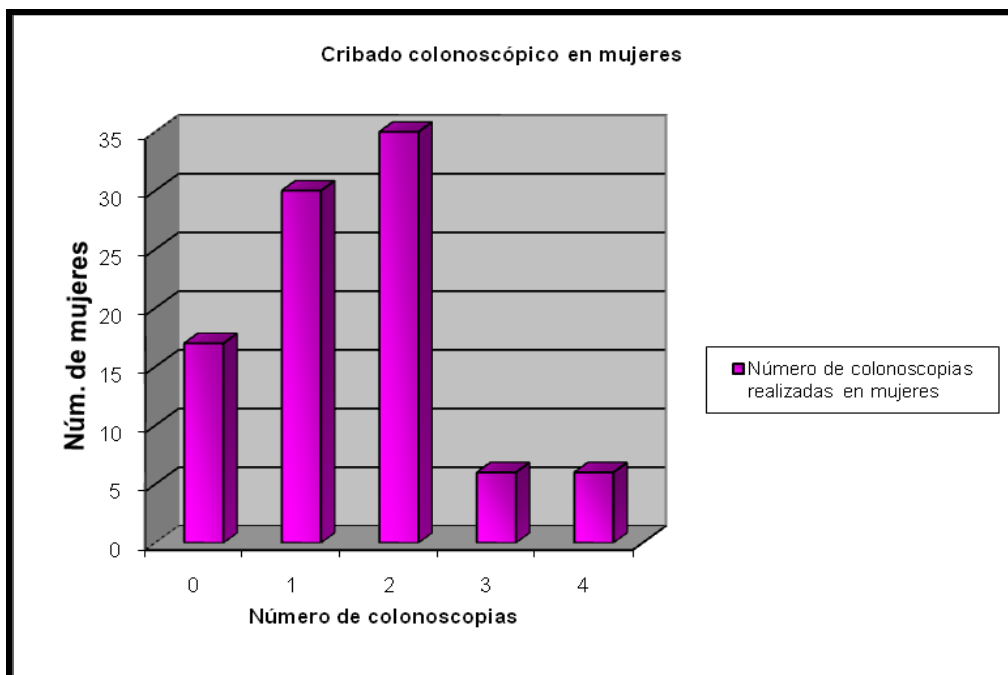
Grupo de edad	Núm. Colonoscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Colonoscopias Realizadas	Núm. Individuos	
25-39 años	1	21	0	8	
			1	12	
			2	1	
	2	14	0	2	
			1	2	
			2	10	
	3	1	0	0	
			1	0	
			2	1	
40-49 años	1	8	0	3	
			1	5	
	2	22	0	4	
			1	3	
			2	13	
			3	2	
	3	12	0	2	
			1	3	
			2	3	
			3	3	
	4	1	4	1	
			0	0	
1			0		
2			1		
50-59 años	1	7	0	1	
			1	6	
	2	14	0	2	
			1	6	
			2	6	
	3	7	0	2	
			1	1	
			2	3	
	4	7	3	1	
			0	0	
			1	0	
			2	1	
60-69 años	10	10	3	0	
			4	6	
			2	2	
			1	6	
2	13	13	0	3	
			1	2	
			2	7	
			3	1	
			0	0	
			1	0	
			2	5	
3	8	8	3	2	
			4	1	
			0	1	
			1	0	
4	2	2	2	0	
			3	0	
			0	1	
			1	0	
			4	1	
≥ 70 años	1	3	0	1	
			1	1	
			2	1	
	2	10	10	0	6
				1	1
				2	3
	3	3	3	0	1
				1	1
				2	0
			3	1	

### 8.2.3. Cribado colonoscópico según el sexo

Entre los individuos a los que se les indicó el cribado colonoscópico, hubo 94 mujeres (57,7%) y 69 hombres (42,3%).

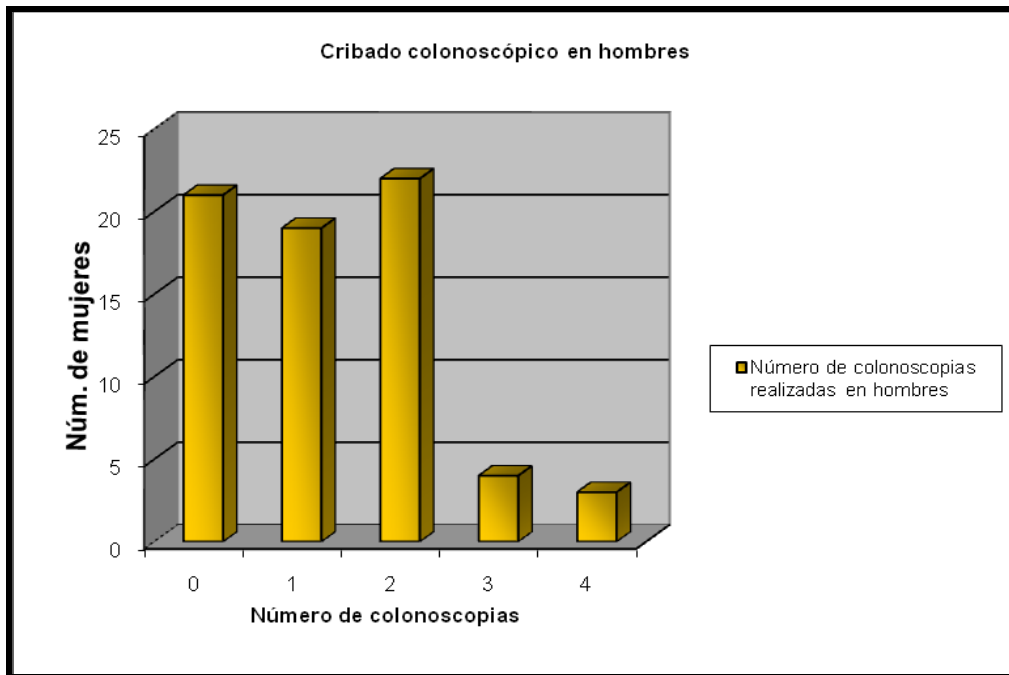
De las 94 mujeres a las que se les indicó la realización de colonoscopia, hubo 17 mujeres (18%) que no se realizaron ninguna colonoscopia. La mediana de colonoscopias realizadas entre mujeres fue de 2 (rango = 0-4 colonoscopias). Véase la figura 54.

**Figura 54. Colonoscopias de cribado realizadas en mujeres.**



De los 69 hombres a los que se les indicó el cribado colonoscópico, hubo 21 (30,43%) que no se realizaron ninguna colonoscopia. La mediana fue de 1 colonoscopia (rango de 0 a 4 colonoscopias). Véase la figura 55.

**Figura 55. Colonoscopias de cribado realizadas en hombres.**



De las 94 mujeres incluidas en el seguimiento colonoscópico, 56 (59,6%) cumplieron las recomendaciones de realización de colonoscopias a la frecuencia pautaada.

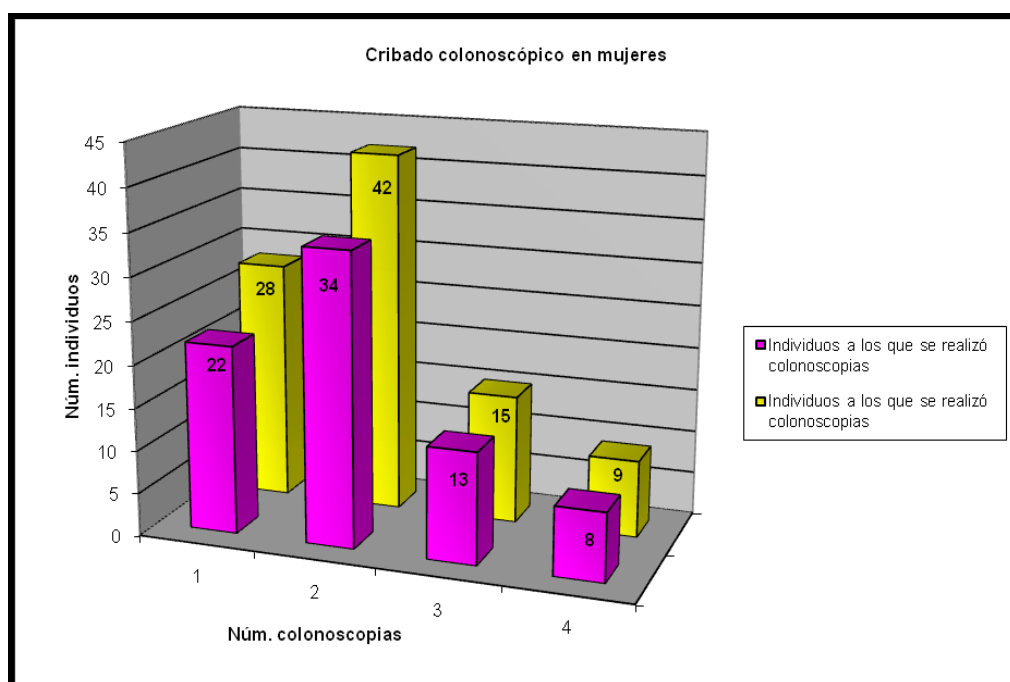
En dos casos (3%) se realizaron las colonoscopias a mayor frecuencia de la pautaada.

Veintitres mujeres (24,5%) fallaron en la realización de sólo una de las colonoscopias de cribado.

De las 66 mujeres a las que se les recomendó dos o más colonoscopias, 13 (19,7%) fallaron en realizarse, al menos, dos colonoscopias.

La figura 56 muestra el número de colonoscopias recomendadas y el de colonoscopias realizadas en mujeres durante el seguimiento.

Figura 56. Colonoscopias de cribado en mujeres.



De los 69 hombres con indicación de seguimiento colonoscópico, 26 (37,7%) cumplieron las recomendaciones de realización de colonoscopias a la frecuencia pautada.

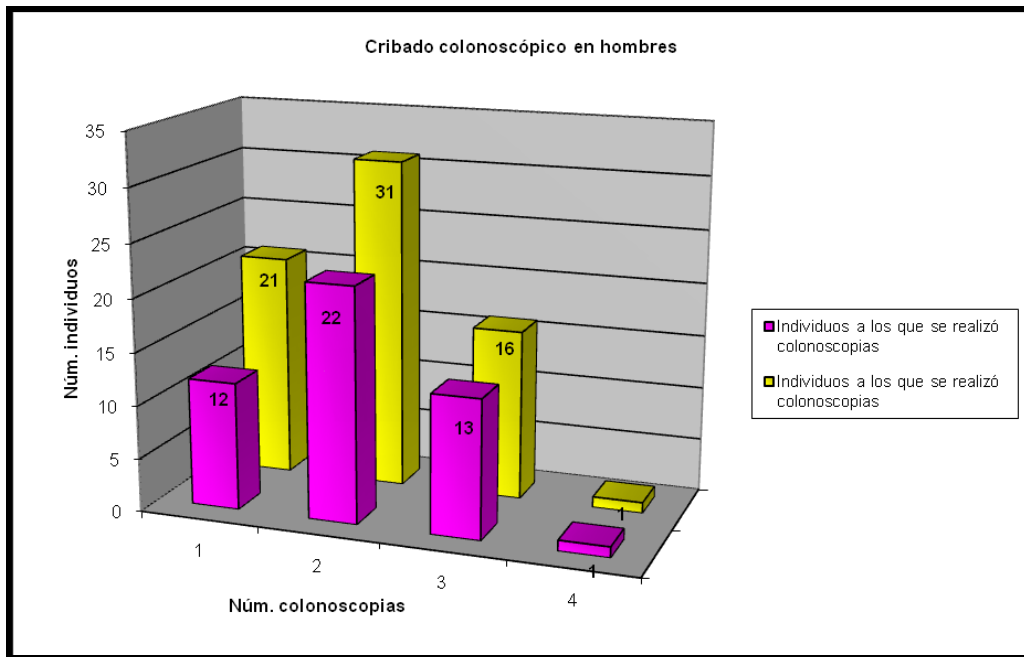
En siete casos (10%) se realizaron las colonoscopias a mayor frecuencia de la pautada.

Dieciocho hombres (26%) fallaron en la realización de una de las colonoscopias de cribado.

De los 48 hombres a los que se les recomendó dos o más colonoscopias, 18 (37,5%) fallaron en realizarse, al menos, dos colonoscopias.

La figura 57 muestra el número de colonoscopias recomendadas y el de colonoscopias realizadas en hombres durante el seguimiento.

**Figura 57. Colonoscopias de cribado en hombres.**



El número de colonoscopias de cribado realizadas en hombres y mujeres aparece en la tabla 62.

**Tabla 62. Cumplimiento del cribado colonoscópico según el sexo.**

Sexo	Núm. Colonoscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Colonoscopias Realizadas	Núm. Individuos
Mujeres	1	28	0	6
			1	21
			2	1
	2	42	0	8
			1	9
			2	24
			3	1
	3	15	0	2
			1	0
			2	8
			3	5
	4	9	0	1
			1	0
			2	2
			3	0
			4	6
Hombres	1	21	0	9
			1	9
			2	3
	2	31	0	9
			1	5
			2	15
	3	16	3	2
			0	3
			1	5
			2	4
			3	2
	4	1	4	2
			0	0
			1	0
			2	0
			3	0
			4	1

#### 8.2.4. Cumplimiento del cribado colonoscópico según el nivel de estudios

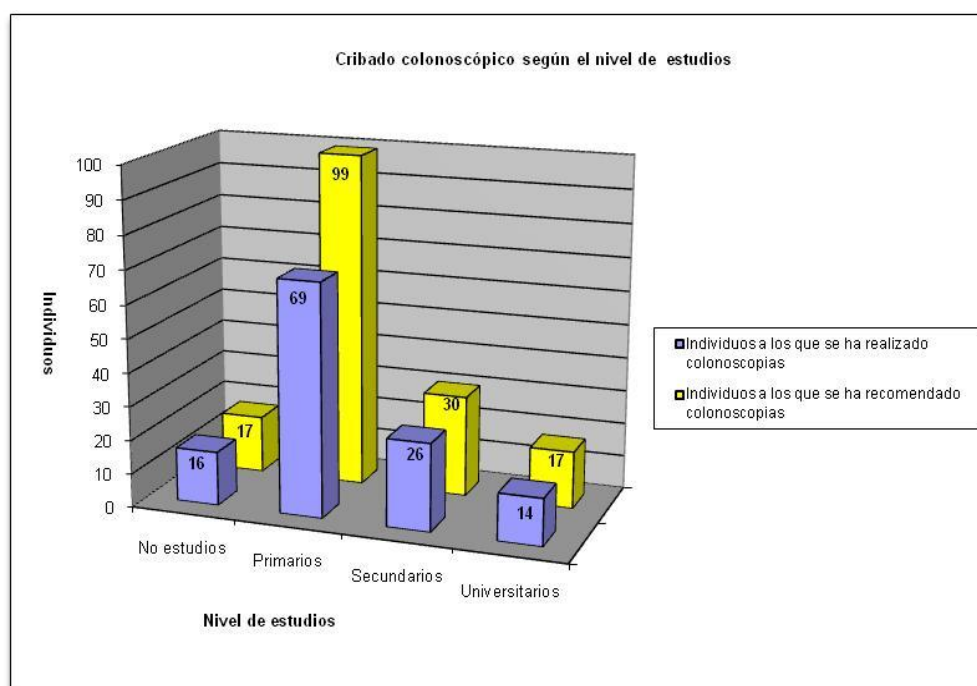
De los 167 individuos incluidos en el cribado colonoscópico, 17 (10%) no tenían estudios de ningún tipo; 101 individuos (60%) tenían estudios primarios; 32 individuos (19%) tenían estudios secundarios; y 17 individuos (10%) tenían estudios universitarios.



Cuatro individuos, 2 que tenían estudios primarios y 2 con estudios secundarios, no se incluyeron en el seguimiento porque tenían menos de 25 años y no habían comenzado la realización de pruebas de cribado.

De los 163 individuos incluidos en el seguimiento del cribado colonoscópico, 111 (68%) se realizaron, al menos, una colonoscopia de cribado: 16 individuos (94%) de los 17 que eran analfabetos; 69 individuos (69%) de los 99 que tenían estudios primarios; 26 individuos (87%) de los 30 que tenían estudios secundarios; y 14 individuos (82%) de los que tenían estudios universitarios. Véase la figura 58.

**Figura 58. Colonoscopias de cribado recomendadas y realizadas según el nivel de estudios.**



De los individuos sin estudios que recibieron indicaciones de realizarse colonoscopias de cribado, 14 cumplieron las recomendaciones de colonoscopia a la frecuencia pautada, por lo que la adherencia en este grupo fue del 82%. Dos individuos (12%) fallaron en realizarse una

de las colonoscopias pautadas; otro individuo falló en realizarse 2 de las colonoscopias pautadas.

De los 99 individuos con estudios primarios, 39 (39%) cumplieron las recomendaciones de realización de colonoscopias de cribado a la frecuencia pautada. Siete individuos (7%) se realizaron alguna colonoscopia más de las que les correspondía. Veintisiete individuos (27%) fallaron en realizarse una colonoscopia de las pautadas. Entre los 74 individuos a los que se les recomendó la realización de dos o más colonoscopias de cribado, 24 (32%) fallaron en realizarse dos o más veces las colonoscopias que les correspondían.

De los 30 individuos con estudios secundarios, 20 (67%) cumplieron las recomendaciones de cribado colonoscópico a la frecuencia pautada. Dos individuos (7%) se realizaron una colonoscopia más de las que les correspondían. Seis individuos (20%) fallaron en realizarse una colonoscopia de las pautadas. De los 22 individuos con indicación de dos o más colonoscopias, 2 (9%) fallaron en realizarse dos colonoscopias.

De los 17 individuos con estudios universitarios, 10 (57%) cumplieron las recomendaciones de cribado colonoscópico a la frecuencia pautada. Seis individuos (35%) fallaron en realizarse una colonoscopia de las recomendadas. Entre los 11 individuos a los que se les recomendaron dos o más colonoscopias, 1 (9%) falló en realizarse 2 o más de las colonoscopias indicadas.

En la tabla 63 se detalla el cumplimiento colonoscópico según el nivel de estudios de los individuos incluidos en el cribado.

Tabla 63. Cumplimiento colonoscópico según el nivel de estudios.

Nivel de estudios	Núm. Colonoscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Colonoscopias Realizadas	Núm. Individuos
Ninguno	1	10	0	1
			1	9
	2	3	1	1
			2	2
	3	3	1	1
			3	2
	4	1	4	1
	Primarios	1	25	0
1				12
2				4
2		44	0	14
			1	8
			2	19
			3	1
			Desconocido	2
3		22	0	4
			1	4
			2	10
			3	2
			4	2
			4	8
4		8	2	1
			4	6
			0	3
Secundarios		1	8	1
	0			1
	2	20	1	3
			2	14
			3	2
	3	1	3	1
	4	1	2	1
	Universitarios	1	6	0
1				4
2		6	1	2
			2	4
3		5	0	1
			2	2
3	2			

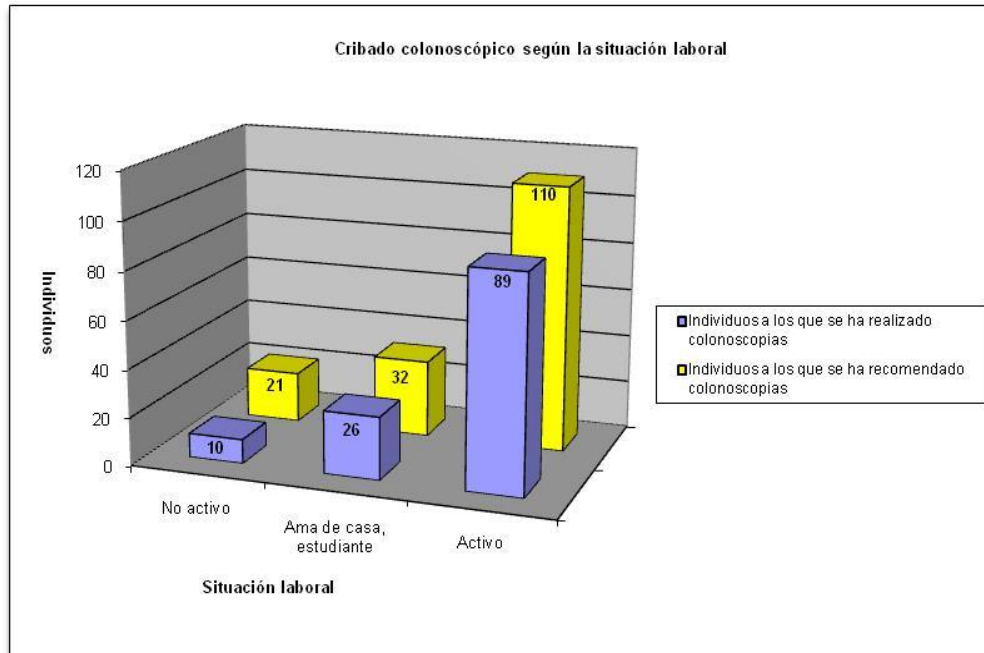
Si agrupáramos a los individuos sin estudios o sólo primarios, el 65,9% de los individuos cumplieron las recomendaciones pautadas, frente al 34,1% de los que tenían estudios

secundarios o terciarios. Sin embargo, la diferencia de cumplimiento del seguimiento con colonoscopia no fue estadísticamente significativa en estos dos grupos ( $p = 0,071$ ).

### 8.2.5. Cumplimiento del cribado colonoscópico según la situación laboral

De los 167 individuos a los que se les dieron recomendaciones de cribado colonoscópico, 4 no fueron seguidos porque no procedía el comienzo del cribado al tener una edad inferior a los 25 años. De los 163 individuos incluidos en el seguimiento con colonoscopia, 21 individuos estaban desempleados, en situación de baja laboral o jubilados; de estos, 10 (48%) se realizaron alguna colonoscopia de las pautadas. Treinta y dos personas incluidas eran amas de casa o estudiantes; de ellos, 26 (81%) se realizaron alguna colonoscopia de las pautadas. Finalmente, los 110 individuos restantes eran trabajadores activos; de estos últimos, 89 (81%) se realizaron alguna colonoscopia de las pautadas. Véase la figura 59.

**Figura 59. Colonoscopias recomendadas y realizadas según la situación laboral.**



Entre los 21 individuos desempleados, jubilados o de baja, hubo 4 individuos (19%) que cumplieron las recomendaciones de cribado colonoscópico a la frecuencia pautada. Dos individuos (10%) se realizaron una colonoscopia más de las recomendadas. Seis individuos (29%) fallaron en realizarse una colonoscopia de las indicadas. Entre los 15 individuos a los que se les recomendó más de 2 colonoscopias de cribado, 9 (60%) fallaron en realizarse 2 o más veces la colonoscopia.

Entre 32 individuos que eran estudiantes o amas de casa, la adherencia a las recomendaciones de cribado colonoscópico fue del 59% (19 individuos cumplieron las recomendaciones a la frecuencia indicada). Seis individuos (19%) fallaron en realizarse una vez la colonoscopia que les correspondía. Entre los 26 individuos a los que se les recomendó 2 o más colonoscopias de cribado, 5 (19%) fallaron en realizarse 2 o más colonoscopias.

De los 110 individuos en situación laboral activa, 59 (54%) tuvieron una adecuada adherencia a las recomendaciones de cribado colonoscópico. Siete individuos (6%) se realizaron alguna colonoscopia más de las que les correspondía. Veintinueve individuos (26%) fallaron en realizarse una vez la colonoscopia indicada. De los 73 individuos con indicación de 2 o más colonoscopias, 14 (19%) fallaron en realizarse 2 o más veces las colonoscopias.

En la tabla 64 se resume el cumplimiento del cribado colonoscópico según la situación laboral.

**Tabla 64. Cribado colonoscópico según la situación laboral.**

Situación laboral	Núm. Colonoscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Colonoscopias Realizadas	Núm. Individuos		
Trabajador no activo	1	6	0	3		
			1	2		
			2	1		
	2	10	0	6		
			1	2		
			2	1		
	3	4	3	1		
			0	2		
			1	1		
	4	1	2	1		
			4	1		
	Ama de casa, estudiante	1	6	0	1	
1				5		
0				3		
2		14	1	2		
			2	8		
			Desconocido	1		
3		5	2	3		
			3	2		
4		7	0	1		
			2	1		
			4	5		
Trabajador activo		1	37	0	11	
	1			23		
	2			3		
	2	49	0	6		
			1	10		
			2	30		
			3	2		
	3	22	Desconocido	1		
			0	3		
			1	4		
			2	8		
			3	5		
			4	2		
			4	2	2	1
					4	1

*8.2.6. Cumplimiento del cribado colonoscópico según el Servicio y Departamento de Salud de referencia*

De los 163 individuos con recomendaciones de cribado de CCR, 99 (61%) individuos pertenecían al Departamento 20 de Salud; 5 (3%) pertenecían al Departamento 16 de Salud de la Comunidad Valenciana; 13 individuos (8%) pertenecían al Departamento 17; y 4 (2%) al Departamento 18; 29 (18%) al Departamento 19 y 13 (8%) al Departamento 21.

De los 99 individuos del Departamento 20 de Salud, 53 individuos (54%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada; 7 individuos (7%) se realizaron alguna colonoscopia más de las que les correspondía; 24 (24%) fallaron en realizarse una vez la colonoscopia de cribado. De los 62 individuos a los que se les recomendó dos o más veces realizarse colonoscopias de cribado, 14 (23%) fallaron en realizarse más de una vez la colonoscopia indicada.

De los 5 individuos del Departamento 16 de Salud, dos individuos (40%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada; los 3 restantes fallaron en realizarse una vez la colonoscopia pautada.

De los 13 individuos del Departamento 17 de Salud, 6 individuos (46%) cumplieron las recomendaciones de cribado colonoscópico adecuadamente; 5 individuos (38%) fallaron en realizarse una vez la colonoscopia indicada.

De los 29 individuos del Departamento 19, 17 (59%) cumplieron las recomendaciones de cribado colonoscópico a la frecuencia pautada; 5 (17%) fallaron en realizarse una vez la colonoscopia que les correspondía. Seis individuos de los 23 con indicación de realizarse dos o más colonoscopias de cribado durante el periodo de seguimiento fallaron en realizarse al menos dos de estas colonoscopias.

De los 13 individuos del Departamento 21, dos individuos (15%) tuvieron una adherencia adecuada al cribado colonoscópico. Tres individuos (23%) fallaron en realizarse una vez la colonoscopia que se les había pautado.

En la tabla 65 se especifica el departamento de Salud de la Comunidad Valenciana y el Servicio de procedencia de los individuos del cribado colonoscópico.

Tabla 65. Cumplimiento del cribado colonoscópico según el departamento de Salud de la Comunidad Valenciana y el Servicio de referencia.

Departamento de Salud	Servicio de referencia	Núm. Individuos / Servicio	Núm. Colonoscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Colonoscopias Realizadas	Núm. Individuos		
16	Digestivo	4	1	1	1	1		
			2	2	1	2		
	Oncología	1	1	1	1	1		
	Medicina Familia	1	1	1	0	1		
17	Oncología	7	1	1	1	1		
			2	4	0	1		
			3	2	1	1		
			2	2	2	2		
			3	2	2	1		
	Digestivo	2	2	2	4	1		
	Medicina Familia	2	1	1	0	1		
			2	1	2	1		
			2	1	2	1		
	Otros	2	2	1	2	1		
18	Oncología	4	2	3	2	1		
					1	1		
					2	1		
19	Ginecología	3	2	3	0	2		
					2	1		
	Digestivo	26	1	4	17	0	1	
						1	3	
						0	4	
						1	3	
						2	9	
						Desconocido	1	
3	5	2	1					
3	5	3	4					
20	Oncología	39	1	8	0	3		
			1	8	1	5		
			2	15	0	4		
			1	15	1	3		
			2	15	2	8		
	3	10	0	2				
	1	10	1	1				
	2	10	2	6				
	3	10	3	1				
	4	6	2	2				
	4	6	4	4				
	Ginecología	1	3	1	1			
	Digestivo	10	1	2	8	0	1	
						1	2	
						2	6	
	Cirugía	5	1	2	2	2	2	
						2	2	
						4	2	
	Medicina Familia	6	1	3	2	0	3	
						2	2	
4						2		
Consejo Genético	37	1	23	8	0	1		
					1	17		
					2	4		
					2	2		
					3	5	0	1
					2	5	2	2
					3	5	3	1
4	1	4	1					
Otros	1	2	1	0	1			
21	Oncología	1	2	1	1	1		
					1	1		
	Digestivo	2	2	1	3	1	1	
						2	1	
	Cirugía	4	3	3	1	3	3	
						4	1	
	Medicina Familia	6	1	2	2	0	2	
2						1		
3						2		
					0	1		
					1	1		



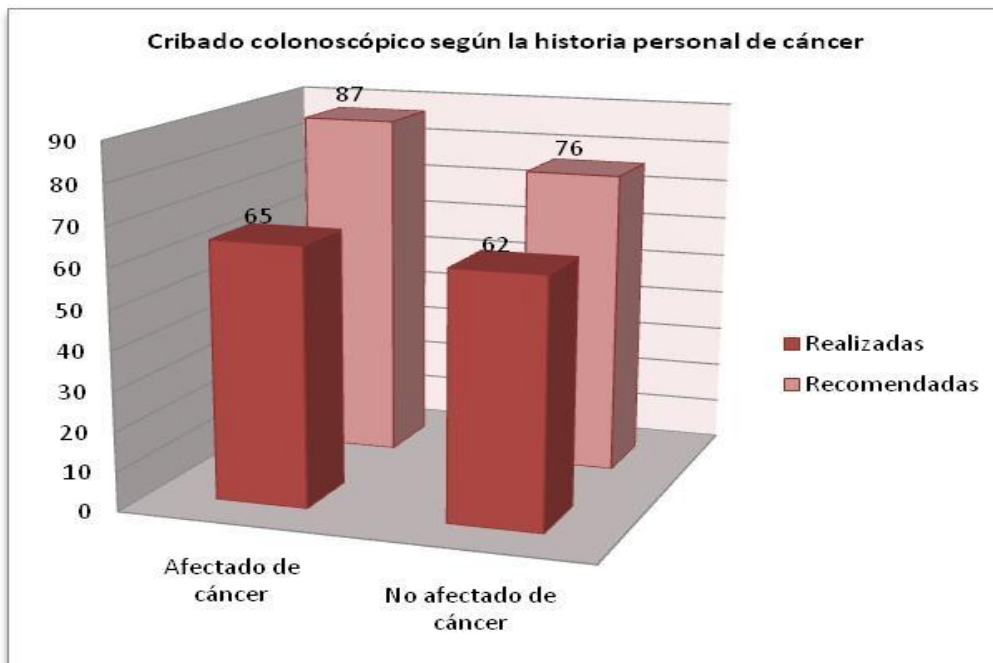
### 8.2.7. Cumplimiento del cribado colonoscópico según los antecedentes personales de cáncer

De los 163 individuos con recomendaciones de cribado colonoscópico, 87 (53%) habían sido diagnosticados de cáncer previamente. De estos, 64 (74%) habían sido diagnosticados previamente de CCR.

De los 87 individuos con cáncer incluidos en el cribado colonoscópico, 22 individuos (25%) no se realizaron ninguna colonoscopia durante el periodo de seguimiento, 23 individuos (26%) se realizaron en una ocasión la colonoscopia de cribado, 27 individuos (31%) se la realizaron en dos ocasiones, 5 individuos (6%) en tres ocasiones y 8 individuos en cuatro ocasiones (9%).

En la figura 60 se detallan las colonoscopias realizadas en los individuos del cribado según la historia personal de cáncer.

**Figura 60. Cribado colonoscópico según la historia personal de cáncer.**



De los 87 individuos con cáncer incluidos en el programa de cribado colonoscópico, 22 (25%) no se realizaron ninguna vez la colonoscopia durante el periodo de seguimiento. Treinta y siete individuos (42,5%) cumplieron las recomendaciones de cribado colonoscópico a la frecuencia pautada. Cuatro individuos se realizaron alguna vez más de las que les correspondía la colonoscopia. Veinticinco individuos (29%) fallaron en realizarse una vez la colonoscopia de cribado que les correspondía. De los 66 individuos a los que se les indicó más de una vez colonoscopias durante el seguimiento, 19 (29%) fallaron en realizarse más de una vez la colonoscopia que le correspondía.

De los 76 individuos sin antecedentes de cáncer que se incluyeron en el cribado colonoscópico, 14 individuos (18%) no se realizaron ninguna colonoscopia de cribado durante el seguimiento. Cuarenta y seis individuos (61%) cumplieron las recomendaciones de cribado colonoscópico a la frecuencia pautada. Cinco individuos (7%) se realizaron alguna colonoscopia más de las que les correspondía. Veintiseis individuos (34%) fallaron en realizarse una vez la colonoscopia; mientras que de los 48 individuos a los que se les indicaron 2 o más colonoscopias, 9 (19%) fallaron en realizarse la colonoscopia en 2 o más ocasiones.

En la tabla 66 se indican el cumplimiento de las recomendaciones de cribado colonoscópico según la historia personal de cáncer.

**Tabla 66. Cumplimiento del cribado colonoscópico según la historia personal de cáncer.**

Historia personal	Núm. Colonoscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Colonoscopias Realizadas	Núm. Individuos
Cáncer	1	21	0	7
			1	12
			2	2
	2	37	0	11
			1	9
			2	14
			3	1
	3	19	Desconocido	2
			0	3
			1	2
			2	9
			3	4
	4	10	4	1
0			1	
2			2	
4			7	
No cáncer	1	28	0	8
			1	18
			2	2
	2	36	0	4
			1	5
			2	25
			3	2
	3	12	0	2
			1	3
			2	3
			3	3
			4	1

*8.2.8. Cumplimiento del cribado colonoscópico en relación con los antecedentes familiares de cáncer*

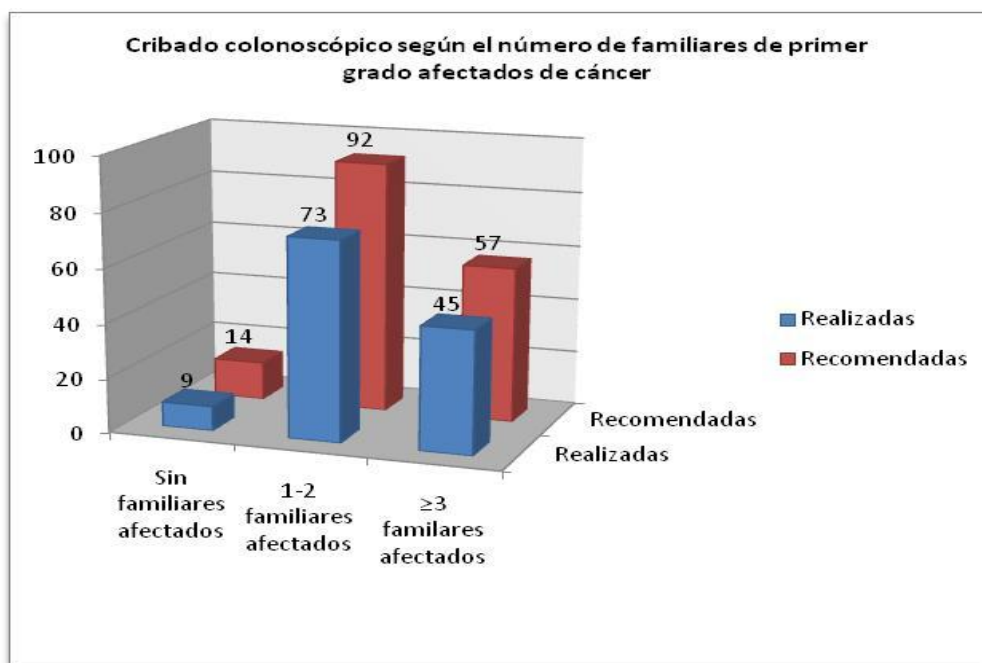
Número de familiares de primer grado con cáncer relacionado con CCHNP

Los individuos a los que se les dieron recomendaciones de cribado colonoscópico tenían un promedio de familiares de primer grado afectados de cáncer asociado a CCHNP (CCR, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer pancreático, tumores de vías urinarias, tumores

de vías biliares y tumores cerebrales) de 2,12. La mediana de familiares de primer grado afectados de cáncer fue de 2 (rango de 0 a 7).

En la figura 60 se reflejan las colonoscopias realizadas según el número de familiares de primer grado afectados de cáncer asociado a CCHNP.

**Figura 60. Individuos a los que se les recomendó realizarse colonoscopias de cribado e individuos que se realizaron alguna colonoscopia durante el seguimiento según el número de familiares de primer grado con cáncer.**



Entre los individuos incluidos en el cribado colonoscópico, hubo 14 individuos (9%) que no tenían ningún familiar de primer grado con cáncer asociado a CCHNP. De estos, 5 (36%) no se realizaron ninguna colonoscopia de cribado; 9 (64%) cumplieron las recomendaciones de colonoscopia a la frecuencia pautada.

Noventa y dos individuos (56%) tenían uno o dos familiares de primer grado con cáncer. De estos, 19 (21%) cumplieron las recomendaciones de seguimiento a la frecuencia pautada. Tres individuos se realizaron más colonoscopias de las pautadas.

Cincuenta y siete individuos (62%) tenían tres o más familiares de primer grado con cáncer asociado a CCHNP. De estos, 26 (46%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada. Doce individuos (21%) no se realizaron ninguna colonoscopia durante el periodo de seguimiento. Seis individuos (11%) se realizaron alguna colonoscopia más de las que les correspondía.

La tabla 67 detalla el cumplimiento de las recomendaciones de cribado colonoscópico según el número de familiares de primer grado afectado de cáncer relacionado con CCHNP.

**Tabla 67. Cumplimiento del cribado colonoscópico según el número de familiares de primer grado afectados de algún cáncer relacionado con CCHNP.**

Familiares de primer grado con cáncer relacionado con CCHNP	Núm. Colonoscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Colonoscopias Realizadas	Núm. Individuos
Ningún familiar	1	11	0	4
			1	7
	2	3	0	1
			2	2
1-2 familiares	1	26	0	10
			1	15
			2	1
	2	51	0	7
			1	11
			2	29
			3	2
		Desconocido		2
	3	12	0	2
			1	4
			2	4
			3	2
4	3	2	1	
		4	2	
≥3 familiares	1	12	0	1
			1	8
			2	3
	2	19	0	7
			1	3
			2	8
			3	1
	3	19	0	3
			1	1
			2	8
			3	5
			4	2
	4	7	0	1
			2	1
4			5	

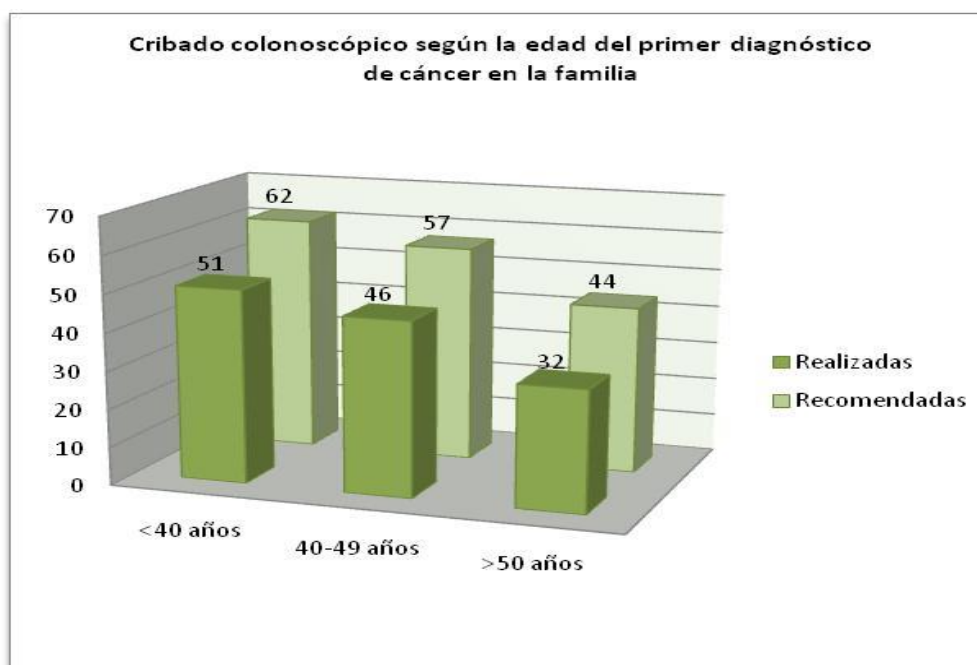
### Edad de diagnóstico de cáncer en los familiares de primer grado

El rango de edad de diagnóstico del primer cáncer entre los familiares de los individuos incluidos en el cribado colonoscópico oscilaba entre los 22 y los 66 años, siendo la mediana de 44 años.

Hubo 62 individuos incluidos en el cribado colonoscópico que tenían el primer diagnóstico de cáncer en la familia entre los 20 y 39 años; 57 individuos que tenían el primer diagnóstico de cáncer en la familia entre los 40 y 49 años; y 44 individuos que tenían el primer diagnóstico de cáncer en la familia en un individuo con más de 50 años.

En la figura 61 aparecen los individuos a los que se les indicaron colonoscopias de cribado y los que se realizaron alguna de estas colonoscopias durante el seguimiento en función de la edad de diagnóstico del primer cáncer en su familia.

**Figura 61. Colonoscopias de cribado recomendadas y realizadas en función de la edad de diagnóstico del primer cáncer en la familia.**



De los 62 individuos que tenían el primer diagnóstico de cáncer en la familia antes de los 40 años, 35 (56%) cumplieron las recomendaciones de cribado colonoscópico a la frecuencia pautaada. Once individuos (18%) no se realizaron ninguna vez las colonoscopias indicadas. Siete individuos (11%) se realizaron alguna colonoscopia más de las pautaadas. De los 42 individuos a los que se les indicó dos o más colonoscopias durante el seguimiento, 6 (14%) fallaron en realizarse al menos dos veces la colonoscopia indicada.

De los 57 individuos que tenían el primer diagnóstico de cáncer en su familia entre los 40 y 49 años, 22 (39%) se realizaron las colonoscopias de cribado a la frecuencia pautaada. Sólo un individuo se realizó en una ocasión una colonoscopia más de las que le correspondían. De los 39 individuos con indicación de dos o más colonoscopias, 10 (26%) fallaron en realizarse dos o más veces la colonoscopia que se les indicó.

Respecto a los 45 individuos que tenían el primer diagnóstico de cáncer en su familia a una edad superior a los 50 años, 17 (38%) cumplieron las recomendaciones de cribado colonoscópico a la frecuencia pautaada. 12 individuos (27%) fallaron en realizarse una vez la colonoscopia que se les indicó. De los 33 individuos a los que se les recomendó dos o más colonoscopias, 12 (36%) fallaron en realizarse la colonoscopia en 2 o más ocasiones.

En la tabla 67 se detalla el cumplimiento del cribado colonoscópico según la edad del primer diagnóstico de cáncer en las familias de los individuos incluidos.

**Tabla 67. Cumplimiento del cribado colonoscópico según la edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia.**

Edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia	Núm. Colonoscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Colonoscopias Realizadas	Núm. Individuos
20-39 años	1	20	0	5
			1	11
			2	4
	2	33	0	4
			1	6
			2	21
	3	6	3	2
			0	1
			2	3
	4	3	3	1
			4	1
			0	1
40-49 años	1	18	4	4
			1	14
			0	5
	2	25	1	6
			2	13
			3	1
	3	8	0	2
			1	1
			2	4
	4	6	3	1
			2	2
			4	4
≥50 años	1	11	0	5
			1	6
			0	6
	2	15	1	2
			2	5
			Desconocido	2
	3	17	0	2
			1	4
			2	5
	4	1	3	5
			4	1
			4	1

### 8.2.9. Cumplimiento del cribado colonoscópico según el genotipo

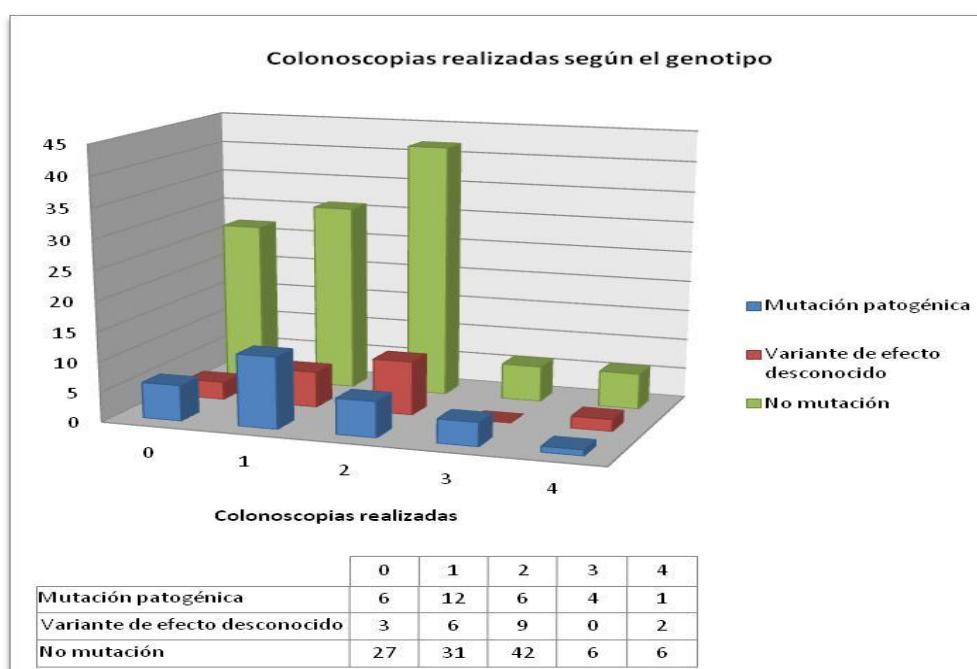
En 49 individuos a los que se les recomendó el inicio del cribado colonoscópico se les había identificado una alteración genotípica en alguno de los genes *MMR*: 29 individuos tenían una mutación patogénica (17,8% del total de los individuos a los que se les dieron



recomendaciones de cribado colonoscópico) y 20 individuos (12,26%) tenían una variante de efecto desconocido.

De los 29 individuos con mutación patogénica, 6 (20,68%) no se habían realizado ninguna colonoscopia de cribado por el momento. Doce individuos (41,38%) se habían realizado una colonoscopia; 6 individuos (20,68%) se habían realizado 2 colonoscopias; 4 (13,8%) se habían hecho 3 colonoscopias; y un individuo (3,4%) se había realizado 4. Véase la figura 62.

**Figura 62. Colonoscopias realizadas según el genotipo.**



De los 29 individuos con mutación patogénica en alguno de los genes *MMR* que se incluyeron en el cribado colonoscópico, 17 (59%) se realizaron las exploraciones a la frecuencia pautada; 9 (31%) fallaron una vez en la realización de una colonoscopia pautada. De los 17 individuos con mutación identificada a los que se les indicó realizarse 2 o más colonoscopias, 3 (18%) fallaron en realizarse 2 o más veces la exploración.

De los 20 individuos incluidos en el cribado colonoscópico en los que se identificó una variante de efecto desconocido, 10 (50%) realizaron las recomendaciones a la frecuencia

pautada. Cuatro individuos (20%) fallaron en realizarse en una ocasión la colonoscopia recomendada. De los 11 individuos a los que se les recomendó más de una colonoscopia, 2 (18%) fallaron en dos o más colonoscopias.

Entre los 114 individuos sin mutación patogénica en los genes MMR, 56 (49%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada. Seis individuos (5%) se hicieron más colonoscopias de las que les correspondía. Veintiocho individuos (25%) fallaron en realizarse una vez la colonoscopia. De los 86 individuos a los que se les recomendó al menos colonoscopia en 2 ocasiones, 22 (26%) fallaron en realizarse al menos dos veces la colonoscopia pautada.

En la tabla 68 se detallan el cumplimiento del cribado colonoscópico según el genotipo de los individuos.

**Tabla 68. Cumplimiento de las recomendaciones de cribado según el genotipo.**

Genotipo	Núm. Colonoscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Colonoscopias Realizadas	Núm. Individuos
No mutación	1	28	0	11
			1	16
			2	1
	2	62	0	13
			1	11
			2	33
			3	3
			Desconocido	2
	3	18	0	3
			1	4
			2	6
			3	3
			4	2
4	6	2	2	
		4	4	
Variante de efecto desconocido	1	9	0	1
			1	5
			2	4
	2	4	0	1
			1	5
			2	4
	3	4	1	1
			2	3
	4	3	0	1
			4	2
Mutación patogénica	1	12	0	3
			1	9
			0	1
	2	7	1	3
			2	3
			0	2
	3	9	2	3
			3	4
	4	1	4	1

### 8.2.10. Variables que influyen en el cumplimiento del cribado colonoscópico

#### Factores sociodemográficos

Ningún factor demográfico de los analizados se relacionó de forma estadísticamente significativa con una mayor adhesión al seguimiento. Véase la tabla 69.

#### Antecedentes personales

Analizando qué factores personales se relacionaban con un mayor cumplimiento de las pruebas de cribado colonoscópico, los individuos a riesgo que no habían sido diagnosticados de cáncer (67,1% vs 50% los casos índice y 41,2% los familiares con cáncer;  $P=0,044$ ) y los no afectados en la primera visita a nuestra consulta (48,2% vs 67,1%;  $p=0,016$ ), se adherían a las recomendaciones de forma significativa. Véase la tabla 70.

#### Antecedentes familiares

En cuanto a los antecedentes familiares que influían en el seguimiento adecuado de la colonoscopia de cribado, una edad menor a 40 años en el primer diagnóstico de cáncer en la familia (67,2% vs 50%;  $p=0,030$ ) y tener  $\geq 2$  familiares de segundo grado afectados de cáncer de colon (66,7% vs 48,1%;  $p=0,02$ ), se relacionaban de manera significativa con el seguimiento de las recomendaciones. Véase la tabla 71.

Con las variables analizadas no se pudo desarrollar un modelo que predijera qué individuos cumplirían mejor las recomendaciones del cribado colonoscópico.

**Tabla 69. Adherencia correcta al cribado colonoscópico en función a los datos sociodemográficos.**

	Total	Adherencia al cribado		p
		n	%	
Participantes	161	92		
<b>Sexo</b>				
Masculino	68	34	50.0	0.117
Femenino	93	58	62.4	
<b>Nivel de estudios</b>				
Ninguno	17	14	82.4	-
Primario	97	46	47.4	
Secundario	30	22	73.3	
Universitario	17	10	58.8	
<b>Situación laboral</b>				
Desempleado	1	-		-
Ama de casa	28	17	60.7	
Trabajador activo	109	66	60.6	
Estudiante	3	3	100.0	
Jubilado	20	6	30.0	
<b>Servicio que deriva</b>				
Oncología médica	52	25	48.1	-
Ginecología	4	1	25.0	
Digestivo	42	29	69.0	
Cirugía general	9	5	55.6	
Medicina familiar	14	2	14.3	
Concejo genético	37	29	78.4	
Otros	3	1	33.3	
<b>Área de referencia</b>				
Villa Joiosa	5	2	40.0	-
Alacant-Sant Joan	13	7	53.8	
Elda	4	2	50.0	
Alacant	28	17	60.7	
Elx	98	60	61.2	
Orihuela	13	4	30.8	

**Tabla 70. Adherencia correcta al cribado colonoscópico en función de los antecedentes personales.**

	Total	Adherencia al cribado		P
		n	%	
Participantes	163	92		
<b>Caso índice</b>				
No	93	58	62.4	0.117
Si	68	34	50.0	
<b>Motivo de consulta</b>				
Caso índice	68	34	50.0	<b>0.044</b>
Familiar con cancer	17	7	41.2	
Familiar sin cáncer	76	51	67.1	
<b>Situación de primera consulta</b>				
No afectado	76	51	67.1	<b>0.016</b>
Afectado	85	41	48.2	
<b>Edad de diagnóstico de cáncer</b>				
				0.705
<b>Tipo de tumor</b>				
Colorrectal	111	80	87.9	0.074
Endometrio	21	11	52.4	
<b>Estadio TNM</b>				
I-II	41	23	56.1	0.198
III-IV	34	14	41.1	
<b>Presencia múltiples cánceres</b>				
No	144	82	56.9	0.722
Sí	19	10	52.6	
<b>Colectomía profiláctica</b>				
No	152	87	57.2	1.000
Sí	9	5	55.6	
<b>Número de adenomas de colon</b>				
0	132	78	59.1	0.295
1-9	19	8	42.1	
10+	8	5	62.5	
<b>Mutación patogénica MMR</b>				
No	130	71	54.6	0.695
Sí	29	17	58.6	
<b>Criterios</b>				
Ámsterdam I/II	88	53	60.2	0.168
Bethesda	71	35	49.3	

**Tabla 71. Adherencia correcta al cribado colonoscópico en función a los antecedentes familiares.**

	Total	Adherencia al cribado		P
		n	%	
Participantes	161	92		
<b>Edad de primer diagnóstico en familia</b>				
< 40	67	45	67.2	<b>0.030</b>
> 40	94	47	50.0	
<b>Número de familias de primer grado con cáncer</b>				
0	17	9	52.9	0.438
1	59	32	54.2	
2+	85	51	60.0	
<b>Número de familias de primer grado con CCR</b>				
0	43	27	62.8	0.382
1	74	40	54.1	
2+	44	25	56.8	
<b>Número de familias de segundo grado con CCR</b>				
0	81	39	48.1	<b>0.020</b>
1	35	23	65.7	
2+	45	30	66.7	
<b>Número de familias de primer grado con pólipos</b>				
0	81	44	54.3	0.545
1	47	30	63.8	
2+	33	18	54.5	
<b>Número de medio de pólipos familias</b>				
0	81	44	54.3	0.466
1	15	9	60.0	
2+	65	39	60.0	
<b>Madre afectada por cáncer</b>				
No	14	9	64.3	0.837
Si	76	51	67.1	
Desc *	71	32	45.1	
<b>Padre afectada por cáncer</b>				
No	15	6	40.0	0.276
Si	42	19	45.2	
Desc *	104	67	64.4	

\* no incluido en el análisis

### 8.3. Seguimiento ginecológico

---

#### 8.3.1. *Cumplimiento de las recomendaciones de cribado ginecológico*

De las 102 mujeres con diagnóstico genético y/o clínico final de cáncer de colon hereditario no polipósico, se indicó el cribado ginecológico a 96, ya que 6 habían fallecido antes del inicio del seguimiento.

A 19 de las 96 mujeres candidatas a la realización del cribado ginecológico de CCHNP se les indicó retrasar el inicio del cribado hasta los 35 años siguiendo las recomendaciones internacionales. Sin embargo, de estas 19 mujeres, 14 (74%) se realizaron las exploraciones recomendadas.

De las 91 mujeres con seguimiento ginecológico, 78 (85,71%) se realizaron, al menos en una ocasión, la exploración ginecológica y la ecografía transvaginal recomendadas. De ellas, 52 mujeres (75,3%) se realizaron las pruebas de cribado en su hospital de referencia, frente a 17 mujeres (24,7%) que acudieron a centros privados.

Pese a que se realizaron recomendaciones (verbales y por escrito) de realización de aspirado endometrial, en ningún caso se realizó esta prueba salvo que se detectara alguna anomalía, que fue el caso de tres mujeres (3,3%).

De las 79 mujeres que se realizaron en, al menos una ocasión, las pruebas de cribado ginecológico de CCHNP (exploración ginecológica y ecografía transvaginal), 48 mujeres se las realizaron sólo una vez desde el inicio del seguimiento, 20 mujeres dos veces, una mujer en tres ocasiones, y 9 mujeres en cuatro. La media de exploraciones de cribado ginecológico realizadas en las mujeres incluidas fue de  $1,4 \pm 1,07$  (rango de 0 a 4 exploraciones).

En la Figura 63 se muestran las veces que las mujeres que recibieron recomendaciones, se realizaron exploraciones de cribado durante el periodo de seguimiento.

Figura 63. Exploraciones realizadas del cribado ginecológico.



De las 91 mujeres con seguimiento ginecológico, 40 individuos (44%) siguieron las recomendaciones de cribado ginecológico (exploración ginecológica y ecografía transvaginal).

Tres mujeres (6,5%) se realizaron al menos una revisión ginecológica más de lo que les correspondía según la pauta recomendada.

Trece mujeres (14,3%) no se habían realizado ningún tipo de cribado ginecológico durante el seguimiento.

Treinta y cinco mujeres (38,46%) no se realizaron una revisión ginecológica de las que se les recomendó.

Entre las 67 mujeres a las que se les recomendaron dos o más revisiones de cribado ginecológico, 24 (35,8%) fallaron en realizarse más de una de las revisiones.

Las exploraciones de cribado ginecológico recomendadas y realizadas se detallan en la tabla 72.



**Tabla 72. Exploraciones de cribado ginecológico recomendadas y realizadas.**

Núm. Revisiones de Cribado Ginecológico Recomendadas	Núm. Mujeres	Núm. Revisiones de Cribado Ginecológico Realizadas	Núm. Mujeres
1	24	0	1
		1	21
		2	1
		4	1
2	35	0	8
		1	18
		2	8
		3	1
3	18	0	4
		1	6
		2	8
4	14	1	3
		2	3
		4	8

### 8.3.2. Cumplimiento del cribado ginecológico según la edad

La edad media de las 91 mujeres incluidas en el seguimiento ginecológico fue de 48,29 ± 13,85 años (rango de 25 a 86 años).

Entre las 14 mujeres de entre 25 y 34 años que fueron incluidas en el seguimiento ginecológico de alto riesgo, 9 (64%) se realizaron una vez las pruebas de cribado (exploración ginecológica y ecografía transvaginal); 3 mujeres (21%) se hicieron 2 veces las exploraciones de cribado; 2 mujeres (14%) se realizaron las pruebas 4 veces.

De las 17 mujeres con una edad comprendida entre 35 y 44 años, 4 mujeres (24%) no se realizaron ninguna exploración de cribado; 7 mujeres (41%) se realizaron una; 5 mujeres (29%) se realizaron dos; y una se realizó cuatro exploraciones de cribado.

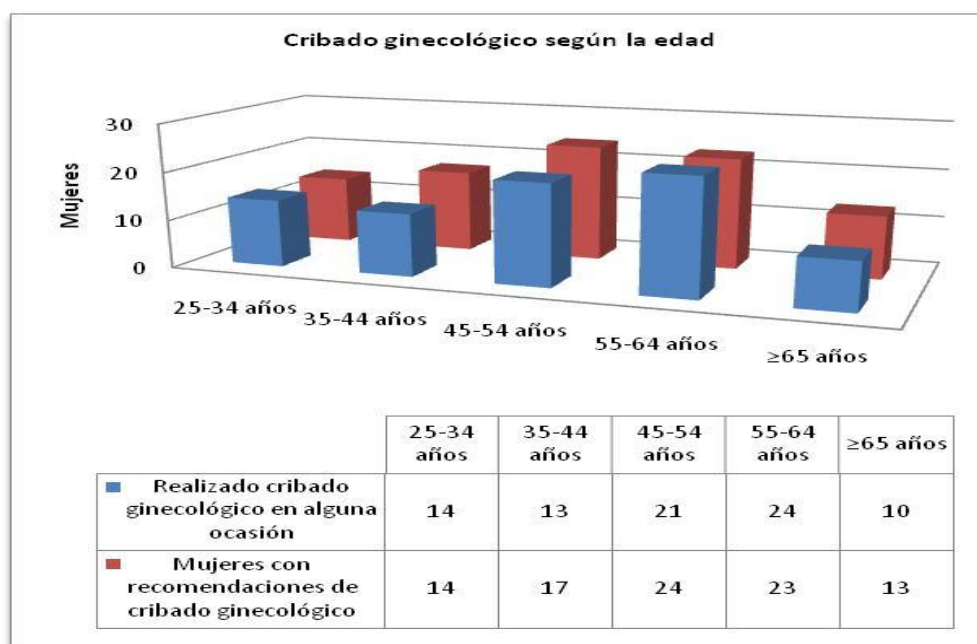
De las 24 mujeres que tenían entre 45 y 54 años, 3 mujeres (13%) no se hicieron las pruebas de cribado indicadas; 13 mujeres (54%) se las realizaron una vez; 6 (25%) se las hicieron dos veces; 2 mujeres (8%) se realizaron las pruebas cuatro veces.

De las 23 mujeres que tenían entre 55 y 64 años, 2 mujeres (9%) no se realizaron ninguna prueba de cribado; 7 mujeres (30%) se las hicieron una vez; 4 mujeres (17%) se hicieron dos exploraciones; y 3 (13%) se hicieron cuatro.

Finalmente, de las 13 mujeres con más de 65 años a las que se les dieron recomendaciones de cribado ginecológico, 3 mujeres (23%) no se hicieron ninguna exploración; 6 (46%) se hicieron una exploración; 2 mujeres (15,4%) se hicieron dos exploraciones; 1 mujer se hizo tres y otra cuatro.

La figura 64 muestra el total de mujeres a las que se les recomendó realizar exploraciones de cribado ginecológico y el de mujeres que se realizaron, al menos alguna vez, las exploraciones pautadas según los distintos grupos de edad.

**Figura 64. Exploraciones ginecológicas recomendadas y realizadas según los grupos de edad.**



Entre los 25 y 34 años, hubo 4 mujeres (29%) que realizaron el cribado ginecológico a la frecuencia pautada. En 7 casos (50%) no se lo realizaron una vez. En un caso (7%) se hicieron

las exploraciones más veces que las pautadas. Cabe destacar, que en este grupo de mujeres hubo tres que tuvieron un embarazo durante el periodo de seguimiento.

Entre los 35 y 44 años, hubo 7 mujeres (41%) que se realizaron el cribado ginecológico a la frecuencia pautada. En 6 casos (35%) no se realizaron una vez las exploraciones pautadas. En 4 casos (27%) de los que se indicaron al menos dos veces exploraciones de cribado ginecológico (15 mujeres), no se hicieron las pruebas dos o más veces.

Entre los 45 y 54 años, hubo 10 mujeres (42%) que cumplieron el cribado ginecológico a la frecuencia pautada. Siete mujeres (29%) fallaron en realizarse una de las veces las exploraciones pautadas. De entre las 18 mujeres a las que se les recomendaron más de dos veces exploraciones de cribado ginecológico, 7 mujeres (39%) fallaron en realizarse las exploraciones pautadas en más de 2 ocasiones.

Entre los 55 y 64 años, hubo once mujeres (48%) que cumplieron el cribado ginecológico a la frecuencia pautada. Seis mujeres (26%) fallaron en realizarse una vez la exploración de cribado. De las 17 mujeres a las que se les indicó la realización de dos o más exploraciones de cribado, cinco mujeres (29%) no se realizaron las exploraciones en más de dos casos.

De las mayores de 65 años, cinco mujeres (38%) se realizaron el cribado ginecológico a la frecuencia pautada. Tres mujeres (23%) se realizaron más exploraciones de las recomendadas. De entre las 9 mujeres a las que se les recomendaron más de dos exploraciones ginecológicas, 3 mujeres (33%) fallaron en realizarse las pruebas dos veces.

En la tabla 73 se detalla el cumplimiento de las revisiones ginecológicas de cribado para cada grupo de edad.

**Tabla 73. Cumplimiento del cribado ginecológico en los distintos grupos de edad.**

Edad	Núm. Revisiones Ginecológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Realizadas	Núm. Individuos
25-34 años	1	4	1	3
			4	1
	2	5	1	5
			2	2
	3	2	1	1
			2	1
4	3	4	1	
35-44 años	1	4	0	1
			1	3
	2	8	0	2
			1	3
			2	3
	3	3	0	1
			2	2
	4	4	1	1
			4	1
	45-54 años	1	6	1
0				1
2		7	1	4
			2	2
3		8	0	2
			1	3
			2	3
4		3	2	1
	4		2	
55-64 años	1	6	1	6
			0	2
	2	10	1	5
			2	2
	3	3	1	2
			2	1
	4	4	2	1
4			3	
≥65 años	1	4	1	3
			2	1
	2	5	0	2
			1	1
			2	1
	3	2	3	1
			0	1
	4	2	1	1
			1	1
		4	1	

La edad media de las 40 mujeres que cumplieron el cribado ginecológico (ecografía transvaginal y exploración ginecológica) fue de 49,1 años, mientras que la de las mujeres que no lo cumplieron adecuadamente fue de 43,57 años ( $p = 0,321$ ).

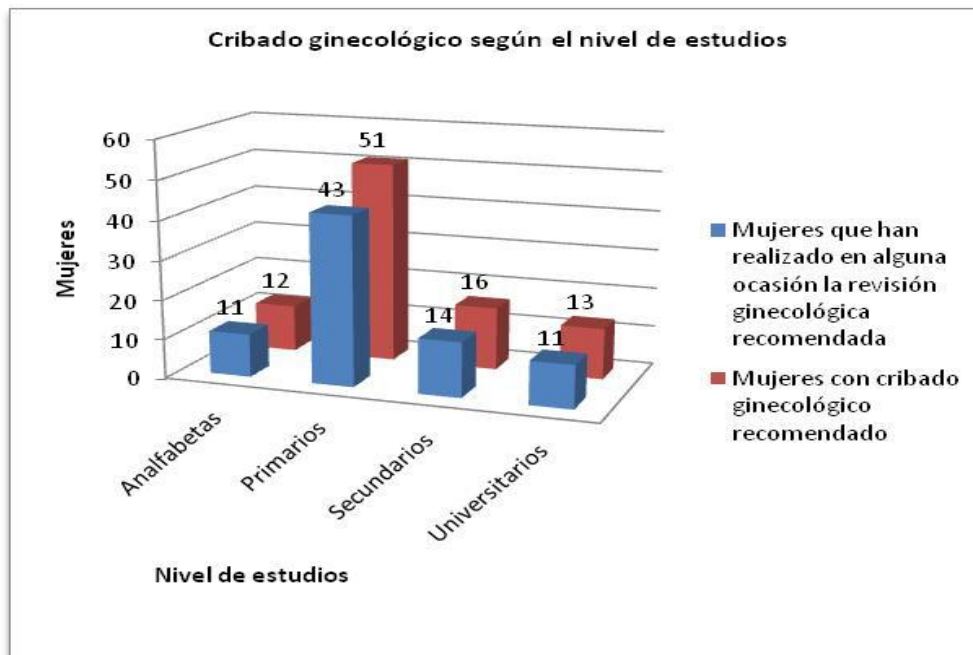
### 8.3.3. Cumplimiento del cribado ginecológico según el nivel de estudios

De 92 mujeres a las que se les dieron recomendaciones de cribado ginecológico, 12 (13%) eran analfabetas; 51 (55%) habían cursado estudios primarios; 16 (17%) tenían estudios secundarios; y 13 (14%) tenían una titulación universitaria.

De todas las mujeres con recomendaciones de cribado ginecológico (exploración ginecológica y ecografía transvaginal), 79 mujeres (86%) se realizaron, al menos una vez, la revisión ginecológica indicada: 11 mujeres (14%) eran analfabetas; 43 mujeres (54%) tenían estudios primarios; 14 (18%) tenían estudios secundarios; y las 11 mujeres restantes (14%) eran universitarias.

En la figura 65 se indica el número de mujeres con recomendaciones de cribado ginecológico y las mujeres que se realizaron, al menos en una ocasión, las revisiones ginecológicas indicadas según el nivel de estudios.

**Figura 65. Revisiones de cribado ginecológico recomendadas y realizadas según el nivel de estudios.**



De las 12 mujeres sin estudios que tenían indicación de cribado ginecológico, 7 (58%) cumplieron las recomendaciones con la frecuencia pautada; 2 mujeres (17%) fallaron en realizarse en una ocasión las recomendaciones del cribado ginecológico. De las 6 mujeres a las que se les indicó realizarse las revisiones en más de una ocasión, 3 (50%) no lo hicieron.

De las 51 mujeres con recomendaciones de cribado ginecológico que tenían estudios primarios, 22 (43%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada. Dos mujeres (4%) se realizaron las exploraciones más veces de las que les correspondía. Once mujeres (22%) fallaron en realizarselas una vez. De las 41 mujeres con indicación de realizarse más de una vez las exploraciones ginecológicas, 16 (39%) no se las hicieron.

De las 16 mujeres con recomendaciones de cribado y estudios secundarios, 7 (44%) se adherieron adecuadamente al cribado ginecológico. Una mujer se realizó las exploraciones ginecológicas tres veces más de las que le correspondía. Cinco mujeres (31%) fallaron en realizarse una vez las pruebas del cribado ginecológico. De las 9 mujeres con indicación de más de una revisión ginecológica, 2 (22%) fallaron en realizarse las pruebas con la frecuencia indicada.

De las 13 mujeres con estudios universitarios que tenían indicación de cribado ginecológico, 2 (15%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada. Ocho mujeres (62%) fallaron en realizarse una vez las pruebas. De las 12 mujeres que tenían indicación de revisarse en más de una ocasión, 3 (25%) no lo hicieron.

En la tabla 74 se detalla el cumplimiento durante el periodo de seguimiento del cribado ginecológico según el nivel de estudios de las mujeres con recomendaciones.

**Tabla 74. Cumplimiento cribado ginecológico según el nivel de estudios.**

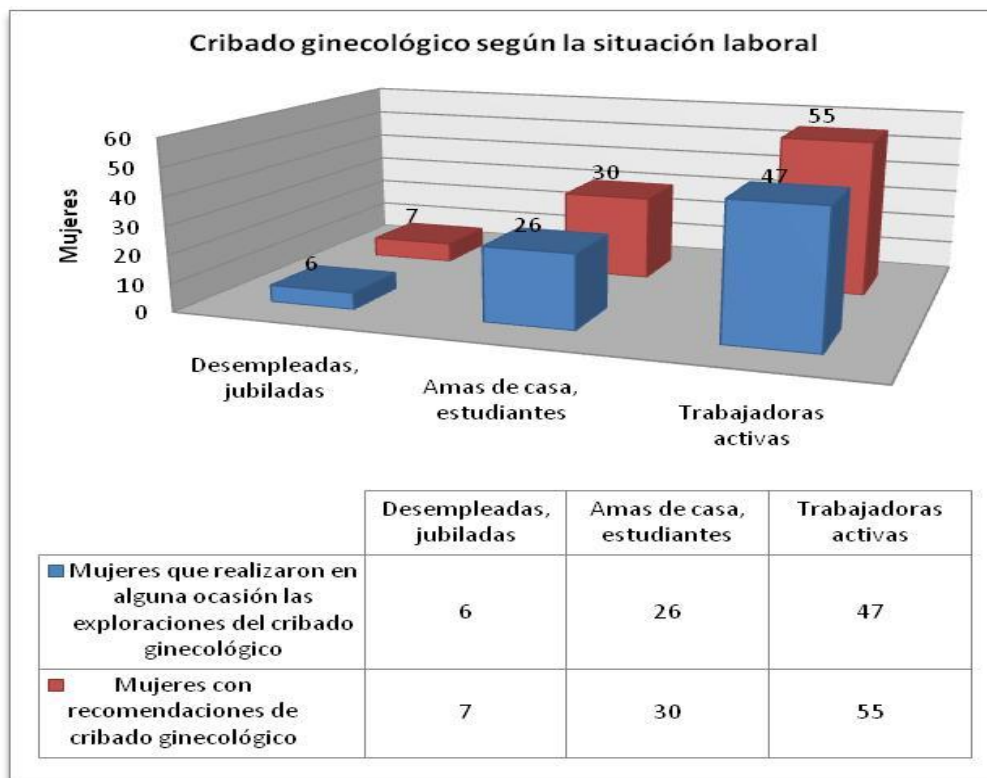
Nivel de estudios	Núm. Revisiones Ginecológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Ginecológicas Realizadas	Núm. Individuos
Ninguno	1	6	1	6
			0	1
	2	3	1	1
			2	1
			1	1
3	2	2	1	
		1	1	
4	1	1	1	
Primarios	1	10	1	9
			2	1
	2	19	0	6
			1	7
			2	5
	3	11	3	1
			0	2
			1	4
	4	11	2	4
			3	1
			1	2
			2	2
Secundarios	1	7	4	7
			0	1
			1	5
	2	7	2	1
			1	5
	4	2	2	1
			4	1
Universitarios	1	1	1	1
			1	5
	2	6	2	1
			0	2
			1	1
3	6	2	3	

#### *8.3.4. Cumplimiento del cribado ginecológico según la situación laboral*

De las 92 mujeres a las que se les indicó el cribado ginecológico, 7 estaban desempleadas o jubiladas; de éstas, 6 (86%) se realizaron en alguna ocasión las pruebas. Treinta mujeres se dedicaban a las tareas domésticas o eran estudiantes; de éstas, 26 (87%) se realizaron alguna vez las exploraciones pautadas. Las 55 mujeres restantes eran trabajadoras activas; de ellas, 47 (85%) se realizaron alguna vez las exploraciones ginecológicas pautadas.

La figura 66 representa las mujeres con recomendaciones de cribado ginecológico y las que se realizaron en alguna ocasión las pruebas pautadas según su situación laboral.

**Figura 66. Cribado ginecológico según la situación laboral.**



De las 7 mujeres incluidas en el cribado ginecológico que se encontraban desempleadas o jubiladas, 3 (43%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada. Dos mujeres (29%) fallaron en realizarse una vez las revisiones. De las 5 mujeres de este grupo a las que se les indicó realizarse más de una vez las exploraciones, 2 no se las hicieron.

De las 30 mujeres incluidas en el cribado ginecológico que eran amas de casa o estudiantes, 13 (43%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada, y 7 fallaron en una ocasión. De las 25 mujeres a las que se les indicó realizarse más de una vez las revisiones, 9 (36%) no las hicieron.

De las 55 mujeres que eran trabajadoras activas durante el seguimiento, 22 (40%) cumplieron las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautada. Dos mujeres



se realizaron las exploraciones a una frecuencia mayor de la pauta. Dieciocho mujeres (33%) fallaron en realizárselas una vez. De las 37 mujeres que tenían indicación de más de una revisión, 13 (35%) no se las hicieron.

En la tabla 75 se resume el cumplimiento del cribado ginecológico según la situación laboral.

**Tabla 75. Cumplimiento del cribado ginecológico según la situación laboral.**

Situación laboral	Núm. Revisiones Ginecológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Ginecológicas Realizadas	Núm. Individuos
Desempleada, jubilada	1	1	1	1
	2	4	0	1
			1	1
			2	2
	3	1	2	1
4	1	1	1	
Ama de casa, estudiante	1	5	1	5
	2	12	0	3
			1	6
			2	2
	3	5	3	1
			0	1
			1	3
	4	8	2	1
			1	1
			2	1
4			6	
Trabajadora activa	1	18	0	1
			1	15
			2	1
			4	1
	2	19	0	4
			1	11
			2	4
	3	13	0	3
			1	3
			2	6
	4	5	3	1
			1	1
			2	2
			4	2

### *8.3.5. Cumplimiento del cribado ginecológico según el Servicio y el Departamento de Salud de referencia*

---

De las 92 mujeres con recomendaciones de cribado de tumores ginecológicos, 62 (67%) pertenecían al Departamento 20 de Salud; 17 mujeres (18%) al Departamento 19; y las mujeres restantes se distribuían entre los otros departamentos de Salud de la provincia de Alicante.

De las 62 mujeres del Departamento 20 de Salud, 31 mujeres (50%) cumplieron las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautaada; una mujer se realizó más exploraciones de las indicadas; 15 mujeres (24%) fallaron en realizarse una vez las pruebas solicitadas. De las 42 mujeres a las que se les indicó realizarse más de una vez las revisiones ginecológicas, 14 (33%) no se las hicieron. Cincuenta de las 62 mujeres del Departamento 20 de Salud que se incluyeron en el cribado ginecológico derivaban del Servicio de Oncología Médica y de la Unidad de Consejo Genético.

De las 17 mujeres procedentes del Departamento 19 de Salud, 5 (29%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautaada; 2 mujeres se realizaron más exploraciones de las solicitadas; 5 mujeres no se realizaron en una ocasión las exploracion. De las 14 mujeres a las que se les indicó más de una vez la revisión ginecológica, 5 (36%) no se la hicieron.

En la tabla 76 se especifica el cumplimiento del cribado ginecológico según el Departamento de Salud y el Servicio de referencia de las mujeres incluidas.

**Tabla 76. Cumplimiento del cribado ginecológico según el Departamento de Salud y el Servicio de referencia.**

Departamento de Salud	Servicio de referencia	Núm. Individuos / Servicio	Núm. Revisiones Ginecológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Ginecológicas Realizadas	Núm. Individuos
16	Oncología Médica	1	2	1	1	1
	Digestivo	2	1	1	1	1
			2	1	1	1
17	Oncología Médica	2	2	1	1	1
			3	1	1	1
	Medicina Familia	1	2	1	2	1
18	Oncología Médica	2	2	1	0	1
			3	1	2	1
19	Ginecología	3	1	1	2	1
			2	2	1	1
					3	1
	Digestivo	14	1	2	1	2
			2	9	0	2
					1	4
					2	3
		3	3	0	2	
				1	1	
20	Oncología Médica	26	1	4	1	3
					4	1
			2	7	0	3
					1	3
					2	1
	3	8	0	2		
			1	1		
			2	5		
	4	7	1	1		
			2	1		
			4	5		
	Ginecología	1	3	1	2	1
	Digestivo	4	1	2	1	2
			2	2	1	1
					2	1
	Cirugía	3	4	3	1	2
					4	1
	Medicina Familia	3	2	2	0	1
			3	1	2	1
					1	1
Consejo Genético	24	1	14	0	1	
				1	13	
		2	5	1	4	
				2	1	
		3	2	1	1	
				3	1	
4	3	2	1			
		3	3	2	1	
				4	2	
Medicina Interna	1	2	1	0	1	
21	Oncología Médica	1	2	1	1	1
	Cirugía	1	4	1	2	1
	Medicina Familia	2	3	2	1	1
2					1	

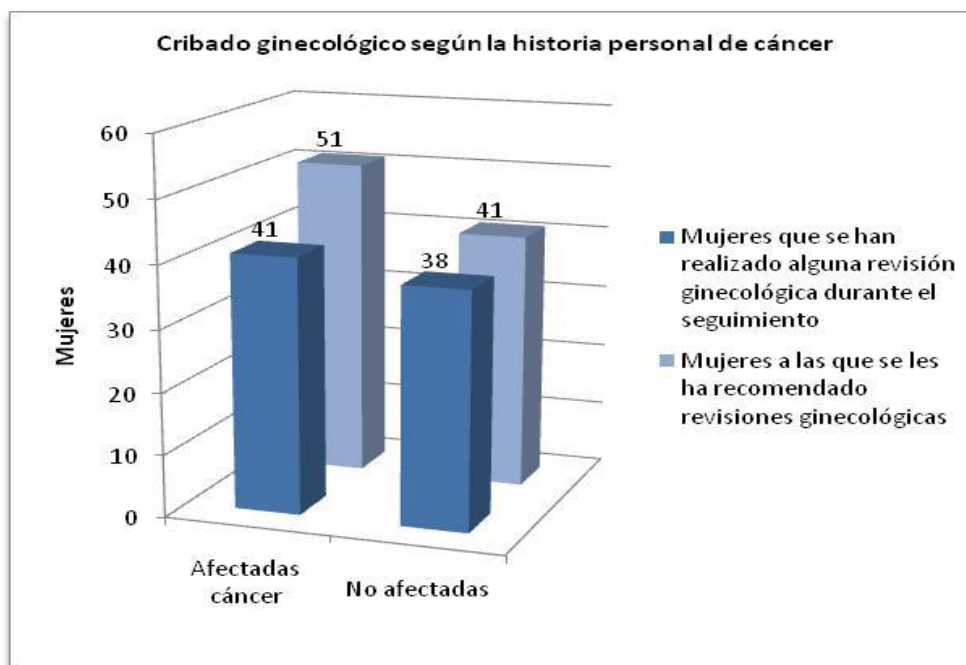
### 8.3.6. Cumplimiento del cribado ginecológico en relación con los antecedentes personales de cáncer

De las 92 mujeres con recomendaciones de cribado ginecológico, 51 mujeres (55%) habían sido diagnosticadas de cáncer previamente. De estas, 18 mujeres habían tenido un cáncer de endometrio y 31 mujeres un CCR; 11 habían sido diagnosticadas de múltiples tumores antes del inicio del periodo de seguimiento del cribado ginecológico.

De las 51 mujeres con cáncer incluidas en el cribado ginecológico, 10 (20%) no se realizaron ninguna revisión ginecológica durante el periodo de seguimiento, 13 (25%) se la realizaron en una ocasión, 18 (35%) se la realizaron dos veces, 3 mujeres (6%) tres veces, y 6 (12%) en cuatro ocasiones.

En la figura 67 se detallan las revisiones ginecológicas realizadas en los individuos del cribado según la historia personal de cáncer.

**Figura 67. Cribado ginecológico según la historia personal de cáncer.**



De las 51 mujeres con cáncer incluidas en el programa de cribado ginecológico, 17 mujeres (33%) cumplieron las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautada. Dos

mujeres (4%) se realizaron una vez más de las que se les había recomendado la revisión ginecológica. Quince mujeres (29%) no se realizaron en una ocasión la revisión ginecológica que se les indicó. De las 43 mujeres que tenían que hacerse más de una revisión ginecológica durante el periodo de seguimiento, 17 (40%) no se las hicieron.

De las 41 mujeres incluidas en el cribado ginecológico que no habían tenido cáncer previamente, 21 mujeres (51%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada, y 12 (29%) no se la hicieron una vez. De las 25 mujeres con indicación de más de una revisión, 7 (28%) no se las hicieron.

En la tabla 77 se indican el cumplimiento de las recomendaciones de cribado ginecológico según la historia personal de cáncer.

**Tabla 77. Cumplimiento del cribado ginecológico según la historia personal de cáncer.**

Historia personal de cáncer	Núm. Revisiones Ginecológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Ginecológicas Realizadas	Núm. Individuos
Afectada	1	8	0	1
			1	6
			2	1
	2	23	0	7
			1	10
			2	5
	3	11	3	1
			0	2
			1	5
	4	9	2	4
			1	1
			2	2
No afectada	1	16	4	6
			1	15
			4	1
	2	12	0	1
			1	8
			2	3
	3	8	0	2
			1	1
			2	4
	4	5	3	1
			1	2
			2	1
			4	2

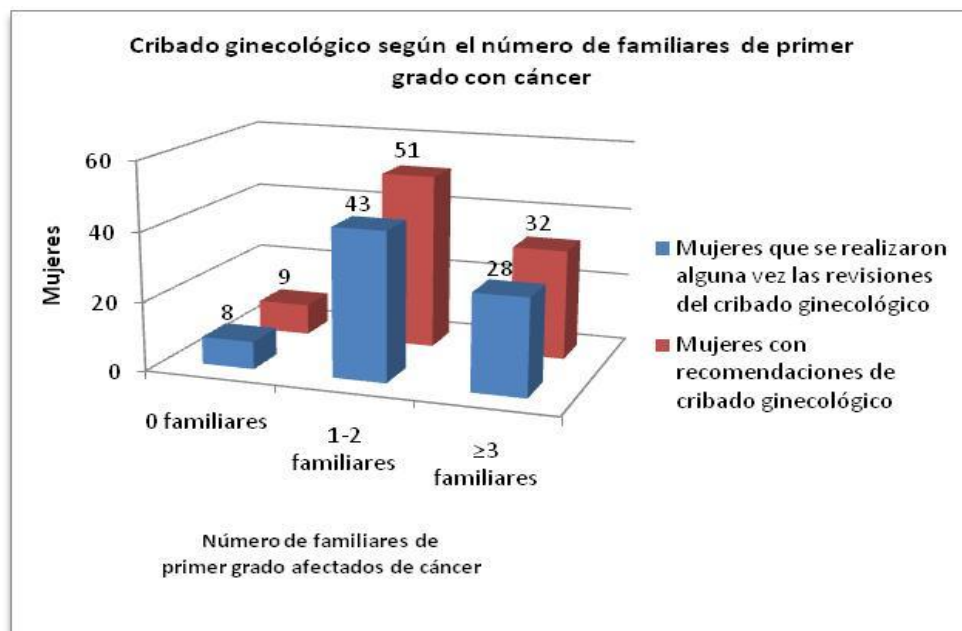
### 8.3.7. Cumplimiento del cribado ginecológico en relación con los antecedentes familiares de cáncer

Número de familiares de primer grado con cáncer relacionado con CCHNP

Las mujeres a las que se les dieron recomendaciones de cribado ginecológico tenían un promedio de familiares de primer grado afectados de cáncer asociado a CCHNP (CCR, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer pancreático, tumores de vías urinarias, tumores de vías biliares y tumores cerebrales) de 2. La mediana de familiares de primer grado afectados de cáncer fue de 1 (rango de 0 a 7).

En la figura 68 se refleja el número de mujeres que se realizó alguna revisión ginecológica durante el periodo de cribado, en función del número de familiares de primer grado afectados de algún cáncer asociado a CCHNP.

**Figura 68. Mujeres a las que se les recomendó cribado ginecológico y las que se realizaron alguna vez las exploraciones indicadas según el número de familiares de primer grado con cáncer.**



Entre las mujeres incluidas en el cribado ginecológico, hubo 9 mujeres (10%) que no tenían ningún familiar de primer grado diagnosticado de un cáncer asociado a CCHNP. De éstas, 4 (44%) cumplieron las recomendaciones del cribado ginecológico a la frecuencia pautada. Dos mujeres se realizaron una vez menos de las indicadas las revisiones ginecológicas.

Cincuenta y una mujeres (55%) tenían uno o dos familiares de primer grado con un cáncer asociado a CCHNP. De éstas, 17 (33%) cumplieron las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautada y 20 no se las realizaron en una ocasión. De las 42 mujeres con indicación de más de una revisión ginecológica, 14 mujeres (33%) no se las hicieron.

Treinta y dos mujeres (35%) tenían tres o más familiares de primer grado con un cáncer relacionado con CCHNP. De estas, 17 mujeres (53%) cumplieron las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautada. Cinco mujeres no se realizaron en una de las ocasiones las exploraciones ginecológicas. De las 21 mujeres con indicación de más de una revisión ginecológica, 8 no se las realizaron.

La tabla 78 detalla el cumplimiento de las recomendaciones de cribado ginecológico según el número de familiares de primer grado afectado de cáncer relacionado con CCHNP.

**Tabla 78. Cumplimiento del cribado ginecológico según el número de familiares de primer grado afectados de algún cáncer relacionado con CCHNP.**

Familiares de primer grado con cáncer relacionado con CCHNP	Núm. Revisiones Ginecológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Ginecológicas Realizadas	Núm. Individuos
0 familiares	1	4	1	4
	2	4	0	1
			1	2
			3	1
4	1	1	1	
1-2 familiares	1	9	1	9
	2	28	0	6
			1	15
			2	7
	3	9	0	2
			1	2
			2	5
	4	5	1	2
			2	2
			4	1
≥3 familiares	1	11	0	1
			1	8
			2	1
			4	1
	2	3	0	1
			1	1
			2	1
	3	10	0	2
			1	4
			2	3
			3	1
	4	8	2	1
			4	7

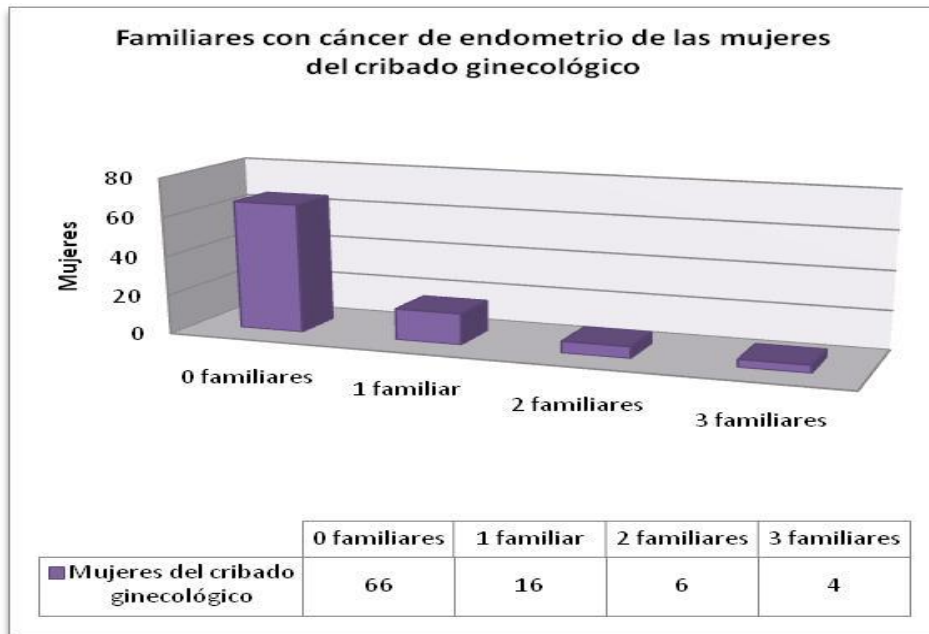
#### Número de familiares de primer grado con cáncer de endometrio

De las 83 mujeres que tenían algún familiar de primer grado diagnosticado de algún cáncer relacionado con CCHNP, 26 tenían familiares de primer grado con cáncer de endometrio. La mediana del número de familiares de primer grado con cáncer de endometrio entre las mujeres incluidas en el cribado ginecológico era de 1 (rango de 1 a 3).

En la figura 69 se indica el número de familiares de primer grado con cáncer de endometrio de las mujeres incluidas en el cribado ginecológico.



**Figura 69. Familiares de primer grado con cáncer de endometrio de las mujeres del cribado ginecológico.**



De las 26 mujeres que tenían algún familiar de primer grado con cáncer de endometrio, 16 mujeres (62%) cumplieron las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautada. Una mujer se realizó con mayor frecuencia de la indicada las revisiones ginecológicas. Tres mujeres no se realizaron una vez la revisión que les correspondía. De las quince mujeres con indicación de realizarse más de una vez las revisiones ginecológicas de cribado, 5 (33%) no se las hicieron.

En la tabla 79 se especifica el cumplimiento del cribado ginecológico según los antecedentes de cáncer de endometrio en familiares de primer grado.

**Tabla 79. Cumplimiento del cribado ginecológico según los antecedentes de cáncer de endometrio en familiares de primer grado.**

Familiares de primer grado con cáncer de endometrio	Núm. Revisiones Ginecológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Ginecológicas Realizadas	Núm. Individuos
0 familiares	1	13	1	12
			2	1
	2	32	0	7
			1	17
			2	7
	3	14	3	1
			0	2
			1	5
	4	7	2	6
			3	1
			1	3
	≥1 familiar	1	11	2
4				2
1				2
2		3	0	1
			1	1
			2	1
3		5	0	2
			1	1
			2	2
4		7	2	1
			4	6

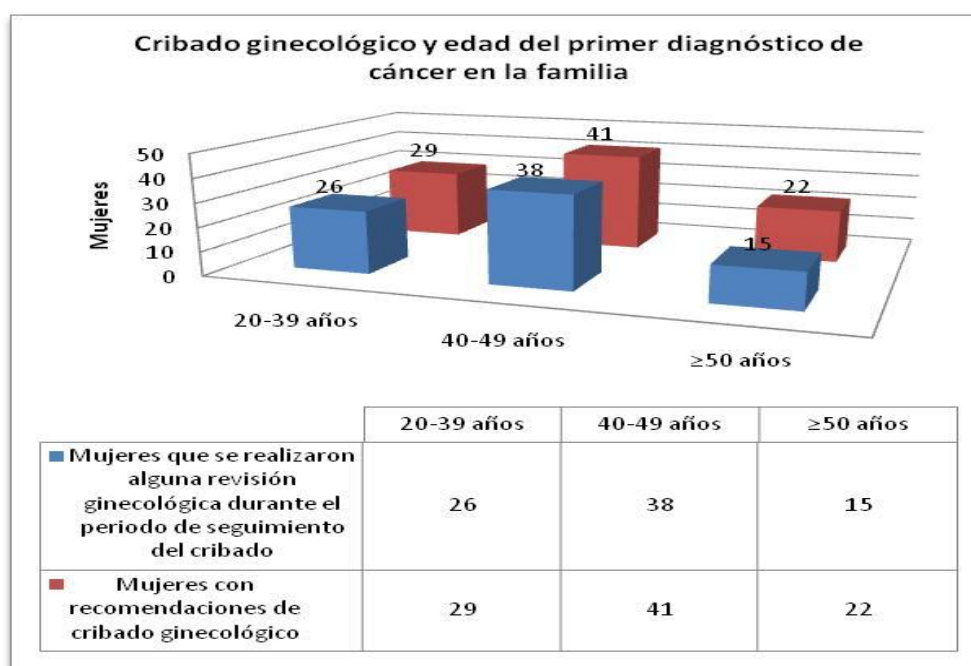
#### Edad de diagnóstico de cáncer en los familiares de primer grado

El rango de edad de diagnóstico del primer cáncer entre los familiares de los individuos incluidos en el cribado ginecológico oscilaba entre los 22 y los 65 años, siendo la mediana de 42 años.

Hubo 29 mujeres incluidas en el cribado ginecológico que tenían el primer diagnóstico de cáncer en su familia entre los 20 y 39 años; 41 mujeres que tenían el primer diagnóstico de cáncer en su familia entre los 40 y 49 años; y 22 mujeres que tenían el primer diagnóstico de cáncer en su familia en un individuo con igual o más de 50 años.

En la figura 70 aparecen las mujeres a las que se les indicaron revisiones ginecológicas de cribado y las que se realizaron alguna de estas revisiones durante el periodo de seguimiento en función de la edad de diagnóstico del primer cáncer en su familia.

**Figura 70. Revisiones de cribado ginecológico recomendadas y mujeres que se han realizado alguna de estas revisiones en alguna ocasión durante el seguimiento en función de la edad de diagnóstico del primer cáncer en su familia.**



De las 29 mujeres que tenían el primer diagnóstico de cáncer antes de los 40 años, 12 (41%) cumplieron las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautaada. Trece mujeres no se realizaron en una ocasión la revisión que les correspondía. De las 21 mujeres a las que se les indicó más de una revisión, 2 mujeres no se las hicieron.

De las 41 mujeres que tenían el primer diagnóstico de cáncer en su familia entre los 40 y 49 años, 19 mujeres (46%) se realizaron las revisiones de cribado ginecológico a la frecuencia pautaada. Dos mujeres se realizaron más revisiones de las que se les indicó. Doce mujeres no se realizaron una vez las revisiones que les correspondían. De las 28 mujeres con indicación de

más de una revisión de cribado durante el periodo de seguimiento, 8 (29%) no se realizaron en dos o más ocasiones las revisiones que se les indicaron.

Respecto a las 22 mujeres que tenían el primer diagnóstico de cáncer en su familia a una edad superior a los 50 años, 7 mujeres (32%) cumplieron las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautaada. Dos individuos no cumplieron las recomendaciones de revisión ginecológica en una ocasión. De las 17 mujeres a las que se les recomendó dos o más veces realizarse exploraciones ginecológicas, 14 (82%) fallaron en realizarse las revisiones ginecológicas en dos o más ocasiones.

En la tabla 80 se detalla el cumplimiento del cribado ginecológico según la edad del primer diagnóstico de cáncer en las familias de las mujeres incluidas.

**Tabla 80. Cumplimiento del cribado ginecológico según la edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia de las mujeres incluidas.**

Edad de diagnóstico del primer cáncer en la familia de las mujeres del cribado ginecológico	Núm. Revisiones Ginecológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Ginecológicas Realizadas	Núm. Individuos
20-39 años	1	6	0	1
			1	5
	2	14	1	11
			2	3
	3	3	1	1
			2	1
			3	1
	4	4	2	1
			4	3
	40-49 años	1	13	1
2				1
4				1
2		12	0	3
			1	6
3		7	2	3
			1	1
4		9	2	6
			1	3
			2	1
≥50 años	1	5	4	5
			0	4
	2	8	1	1
			2	2
			3	1
3	8	0	3	
		1	4	
4	1	2	1	
		2	1	

### 8.3.8. Cumplimiento del cribado ginecológico según el genotipo

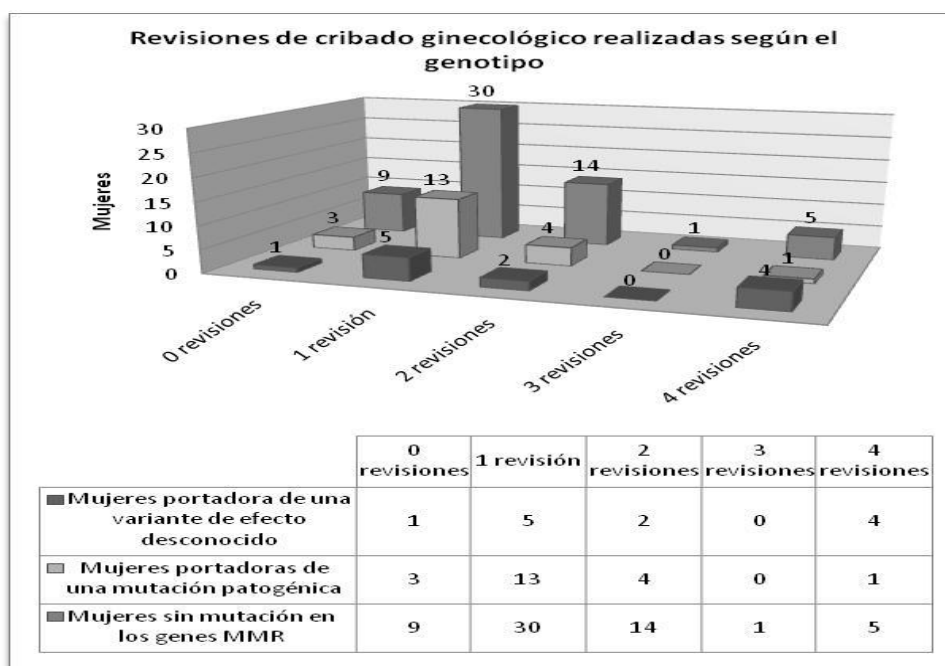
Treinta y dos (35%) de las 92 mujeres con seguimiento ginecológico tenían algún tipo de alteración genotípica en los genes MMR. Veintiuna mujeres (23%) tenían una mutación patogénica y 11 (12%) tenían una variante de efecto desconocido.

De las 21 mujeres con mutación patogénica, 3 mujeres (14%) no se habían realizado ninguna prueba de cribado durante el periodo de seguimiento, 13 (62%) se las habían realizado una vez; 4 mujeres (19%) se habían realizado 2 veces las exploraciones; y sólo una mujer de este grupo se las había realizado en 4 ocasiones.

En el grupo de mujeres en las que se había detectado una variante de efecto significado en alguno de los genes MMR (n=11), una de ellas no se había realizado ninguna exploración ginecológica de las recomendadas; 5 (46%) se las realizaron en dos ocasiones; 2 (10%) se las realizaron en 2 ocasiones; y 4 mujeres (19%) en 4 ocasiones.

De las 60 mujeres sin mutación identificada en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* que se incluyeron en el cribado ginecológico, 9 (15%) no se realizaron ninguna exploración, 30 (50%) se hicieron una vez las exploraciones; 14 mujeres (23%) se hicieron las exploraciones 2 veces; 2 mujeres (3%) se las hicieron en 3 ocasiones; y 5 mujeres (8%) las realizaron en 3 ocasiones. Véase la figura 71.

**Figura 71. Cribado ginecológico realizado según el genotipo.**



Entre las 21 mujeres con una mutación detectada, 7 (33%) cumplieron las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautada y 8 mujeres (38%) fallaron en realizarse una vez las exploraciones pautadas. De las 14 mujeres con indicación de más de una revisión ginecológica durante el periodo de seguimiento, 4 (29%) no se realizaron las recomendaciones pautadas en  $\geq 2$  ocasiones.

De las 11 mujeres con una variante de efecto desconocido, 5 (46%) cumplieron las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautada; 4 (36%) fallaron una vez en realizarse las exploraciones pautadas; y 2 mujeres de las que tenían indicación de  $\geq 2$  exploraciones, no se las realizaron en 2 ocasiones.

Entre las 60 mujeres sin mutación identificada en los genes *MMR*, 26 mujeres (43%) cumplieron las recomendaciones según lo pautado y 13 (22%) fallaron en realizarse una vez las exploraciones. De las 45 mujeres a las que se les recomendó más de una revisión ginecológica, 18 mujeres (40%) no se hicieron 2 de las revisiones que les correspondían.

En la tabla 81 se detallan las exploraciones realizadas y recomendadas según el genotipo.

**Tabla 81. Cumplimiento del cribado ginecológico según el genotipo.**

Genotipo <i>MMR</i>	Núm. Revisiones Ginecológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Ginecológicas Realizadas	Núm. Individuos
Mutación patogénica	1	7	0	1
			1	6
	2	5	1	5
			0	2
	3	8	1	2
			2	4
	4	1	4	1
	Variante de efecto desconocido	1	2	1
2		3	0	1
			1	2
3		3	1	1
4		3	2	2
	4		3	
Sin mutación	1	15	1	13
			2	1
			4	1
	2	27	0	7
			1	11
			2	8
			3	1
	3	8	0	2
			1	3
			2	2
			3	1
			1	3
	4	10	1	3
2			3	
4			4	

### *8.3.9. Variables que influyen en la adhesión al cribado ginecológico*

#### Datos sociodemográficos

Ninguno de los datos sociodemográficos analizados se relacionó de forma estadísticamente significativa con la adherencia a las pruebas de cribado ginecológico. Véase la tabla 82

#### Antecedentes personales

Al analizar cuáles de los antecedentes personales se asociaban con un mayor cumplimiento de las pruebas de cribado ginecológico recomendadas, se observó que sólo los individuos que no eran casos índice (53,8% vs 30,8%;  $p=0,028$ ), y los que eran familiares con un

cáncer diagnosticado (58,3%, vs 52,5% vs 30,8%; p=0,028), se adherían de forma adecuada al seguimiento establecido. Véase a tabla 83.

#### Antecedentes familiares

En cuanto a los antecedentes familiares relacionados con un seguimiento adecuado de las pruebas de cribado ginecológico aconsejadas, sólo tener  $\geq 2$  familiares de primer grado afectos de cáncer de endometrio, se asoció con una adhesión adecuada (80% vs 56,3 y 35,4%; p=0,009). Véase la tabla 84.

**Tabla 82. Adherencia correcta al cribado ginecológico en función a los datos sociodemográficos.**

	Total	Adherencia al cribado		P
		n	%	
Participantes	91	40	44.0	
<b>Nivel de estudios</b>				
Ninguno	12	7	58.3	
Primario	50	23	46.0	
Secundario	16	8	50.0	-
Universitario	13	2	15.4	
<b>Situación laboral</b>				
Desempleado	1	-		
Ama de casa	28	14	50.0	
Trabajador activo	54	23	42.6	
Estudiante	2	-		-
Jubilado	6	3	50.0	
<b>Servicio que deriva</b>				
Oncología médica	32	10	31.3	
Ginecología	4	2	50.0	
Digestivo	21	9	42.9	-
Cirugía general	4	1	25.0	
Medicina familiar	6	2	33.3	
Concejo genético	23	16	69.6	
Otros	1	-		
<b>Área de referencia</b>				
Villa Joiosa	4	1	25.0	
Alacant-Sant Joan	3	1	33.3	
Elda	2	-		-
Alacant	17	7	41.2	
Elx	61	31	50.8	
Orihuela	4	-		



**Tablas 83. Adherencia correcta al cribado ginecológico en función de los antecedentes personales.**

	Total	Adherencia al cribado		P
		n	%	
Participantes	91	40	44	
<b>Caso índice</b>				
No	52	28	53.8	
Si	39	12	30.8	<b>0.028</b>
<b>Motivo de consulta</b>				
Caso índice	39	12	30.8	
Familiar con cancer	12	7	58.3	<b>0.028</b>
Familiar sin cáncer	40	21	52.5	
<b>Situación de primera consulta</b>				
No afectado	40	21	52.5	
Afectado	51	19	37.3	0.146
<b>Edad de diagnóstico de cáncer</b>				
				0.271
<b>Tipo de tumor</b>				
Colorrectal	30	10	33.3	
Endometrio	15	7	46.6	0.384
<b>Estadio TNM</b>				
I-II	28	10	35.7	
III-IV	18	7	38.8	0.828
<b>Presencia múltiples cánceres</b>				
No	80	35	43.7	
Sí	11	5	45.4	0.915
<b>Histerectomía previa</b>				
No	68	27	39.7	
Sí	23	13	56.5	0.160
<b>Número de adenomas de colon</b>				
0	82	37	45.1	
1-9	3	1	33.3	0.461
10+	4	1	25.0	
<b>Mutación patogénica MMR</b>				
No	67	28	41.8	0.915
Sí	20	8	40	
<b>Criterios</b>				
Ámsterdam I/II	88	53	60.2	
Bethesda	71	35	49.3	0.168

**Tabla 84. Adherencia correcta al cribado ginecológico en función a los antecedentes familiares.**

	Total	Adherencia al cribado		p
		n	%	
Participantes	91	40	44.0	
<b>Edad de primer diagnóstico en familia</b>				
< 40	32	14	43.8	0.977
> 40	59	26	44.1	
<b>Número de familias de primer grado con cáncer</b>				
0	10	5	50.0	0.683
1	34	11	32.4	
2+	47	24	51.1	
<b>Número de familias de primer grado con CCR</b>				
0	29	15	51.7	0.307
1	40	13	32.5	
2+	22	12	54.5	
<b>Número de familias de segundo grado con CCR</b>				
0	49	23	46.9	0.535
1	24	12	50.0	
2+	18	5	27.8	
<b>Número de familias de primer grado con Ca. Endometrio</b>				
0	65	23	35.4	<b>0.009</b>
1	16	9	56.3	
2+	10	8	80.0	
<b>Número de familias de segundo grado con Ca. Endometrio</b>				
0	70	27	38.6	0.059
1	14	7	50.0	
2+	7	6	85.7	
<b>Número de familias de primer grado con pólipos</b>				
0	56	23	41.1	0.483
1	24	15	62.5	
2+	11	2	18.2	
<b>Número medio de pólipos en las familias</b>				
0	56	23	41.1	0.483
1	10	7	70.0	
2+	25	10	40.0	
<b>Madre afectada por cáncer</b>				
No	9	3	33.3	0.467
Si	44	23	52.3	
Desc *	38	14	36.8	
<b>Padre afectada por cáncer</b>				
No	8	3	37.5	1.000
Si	22	9	40.9	
Desc *	61	28	45.9	

\*no incluidos en el análisis

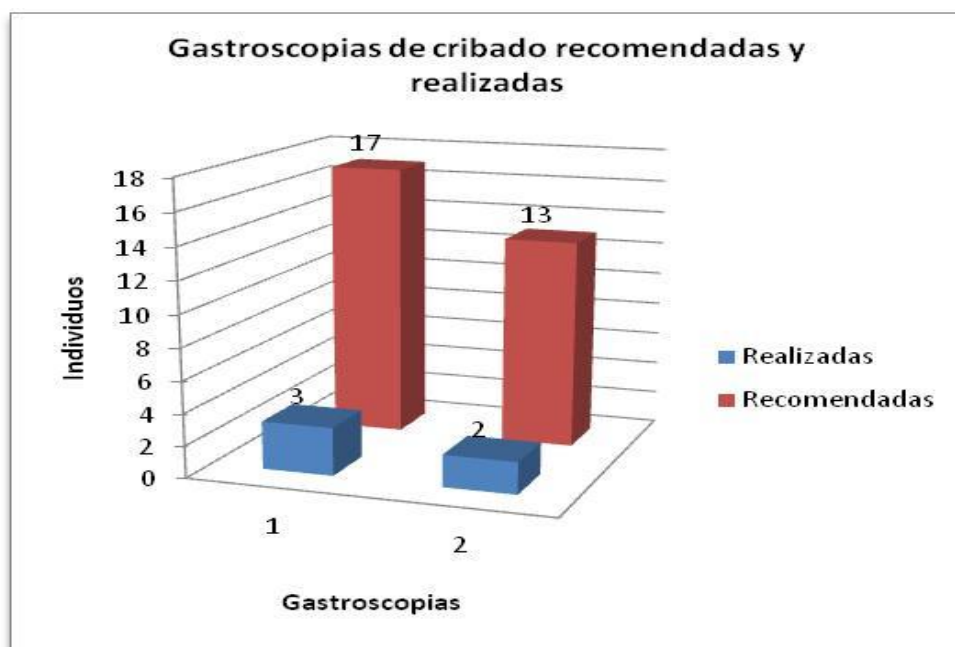
#### 8.4. Otros tipos de cribados

En la serie analizada, del total de 177 individuos con indicación de algún tipo de cribado, se recomendó, a partir de los 35 años, la realización de cribado urológico (ecografía urológica y citologías de orina) y de cáncer gástrico (gastroscopia) en 43 casos (24%). Todos estos individuos tenían antecedentes familiares de cáncer gástrico y/o de vías urinarias (pelvis renal y/o uréter). De ellos, en 31 casos (72%) se indicó la realización de gastroscopias de cribado; y en 16 casos, de pruebas de cribado urológico (36%). En 4 casos se indicó la realización de cribado urológico y gastroscopias.

##### 8.4.1. Cribado del cáncer de estómago

De los 30 individuos a los que se recomendó gastroscopias de cribado, 24 (80%) no se realizaron ninguna durante el periodo de seguimiento; 4 individuos (13%) se hicieron una; y 2 (7%) se hicieron dos gastroscopias. Todos los individuos que se realizaron gastroscopias de cribado optaron por hacerlas en su hospital de referencia. Véase la figura 72.

**Figura 72. Gastroscopias de cribado recomendadas y realizadas.**



De los 31 individuos incluidos en el cribado de cáncer de estómago, sólo 3 (10%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada. Uno se realizó una gastroscopia no pautada. Diecisiete (55%) fallaron en realizarse una gastroscopia de las que se les indicó. En los 13 individuos que se recomendó la realización de dos gastroscopias, 10 (77%) no se realizaron ninguna.

En la tabla 85 se detallan las gastroscopias de cribado recomendadas y realizadas durante el periodo de seguimiento.

**Tabla 85. Cumplimiento del cribado de cáncer de estómago.**

Núm. Gastroscopias de Cribado Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Gastroscopias Realizadas	Núm. Individuos
1	17	0	14
		1	2
		2	1
2	13	0	10
		1	2
		2	1

#### Cumplimiento de cribado del cáncer de estómago según la edad

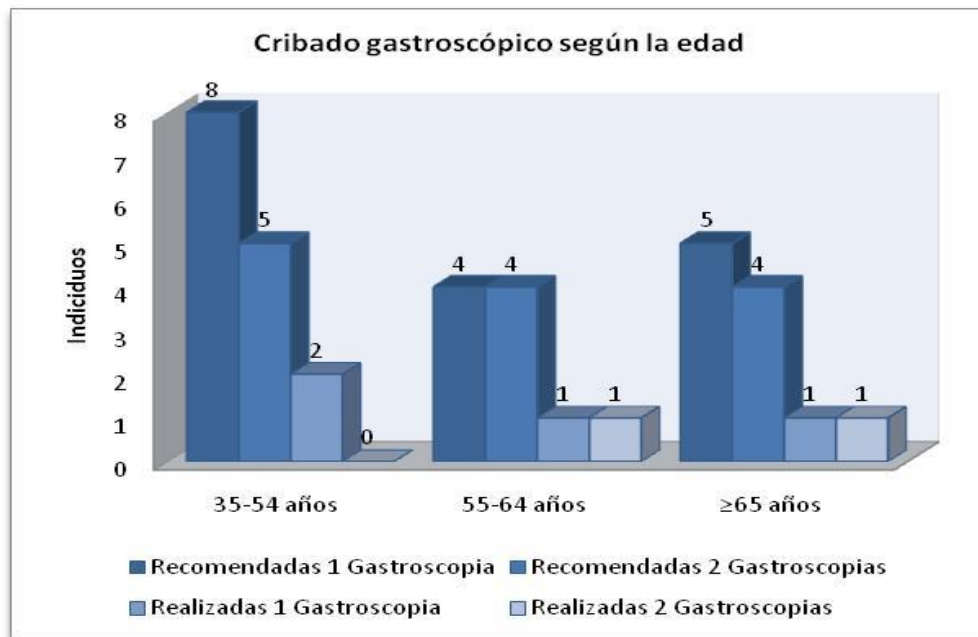
La mediana de edad de los individuos a los que se les recomendó el cribado de cáncer gástrico con gastroscopias fue de 50 años (rango de 37 a 79 años).

Entre los 37 y los 54 años, dos individuos se realizaron una gastroscopia de cribado. Entre los 55 y los 64 años, de los 8 individuos a los que se indicó realizarse gastroscopias, sólo 2 cumplieron las recomendaciones de cribado según lo pautado. Entre los mayores de 65 años, se indicó el cribado de tumores de estómago en 9 individuos; de estos, uno se realizó la gastroscopia que se le indicó y otro se realizó esta exploración con más frecuencia de la

pautada; hubo 7 individuos que no se realizaron ninguna gastroscopia durante el periodo de seguimiento.

En la figura 73 se detalla el cribado gastroscópico realizado en cada grupo de edad.

**Figura 73. Cribado gastroscópico recomendado y realizado en cada grupo de edad.**



En la tabla 86 se detalla el cumplimiento del cribado gastroscópico en cada grupo de edad.

**Tabla 86. Gastroscopias de cribado recomendadas y realizadas en cada grupo de edad.**

Edad	Núm. Gastroscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Gastroscopias Realizadas	Núm. Individuos
35-54 años	1	12	0	12
	2	2	0	1
55-64 años	1	8	0	7
	2	1	1	1
≥65 años	1	8	0	3
	2	4	1	1
			2	1
			0	4

### Cribado de cáncer de estómago según el sexo

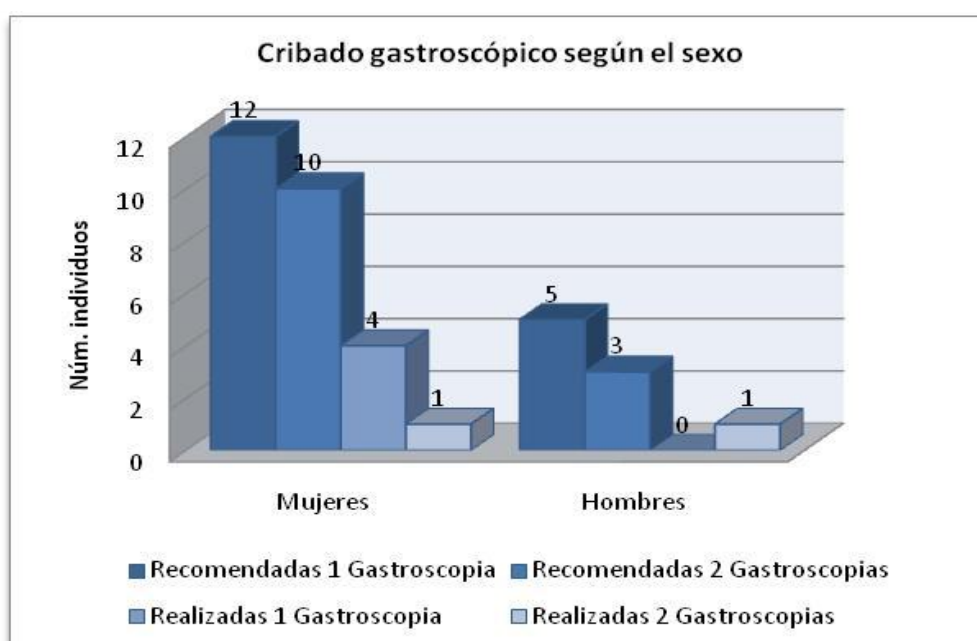
De los 30 individuos a los que se les recomendó en cribado de cáncer gástrico, 22 (71%) eran mujeres y 9 (29%) eran hombres.

De las 22 mujeres a las que se les indicó la realización de gastroscopias de cribado, 20 (91%) no se realizaron ninguna. A 12 mujeres (55%) se les indicó una gastroscopia y sólo 2 (17%) se la hicieron. A 10 mujeres (46%) se les indicó realizarse dos gastroscopias y 7 (70%) no se hicieron ninguna, una (8%) se hizo una gastroscopia y, otra mujer (8%) se realizó dos gastroscopias. 3 mujeres (14%) cumplieron las recomendaciones de cribado con gastroscopia a la frecuencia pautada.

De los 9 hombres con indicación de gastroscopia de cribado, 7 (78%) no se la hicieron ninguna vez. A 6 de ellos (67%) se le indicó hacerse una gastroscopia pero uno de ellos se hizo una y otro, 2 gastroscopias de cribado. De los 3 individuos (33%) a los que se les indicó 2 gastroscopias, ninguno se realizó ninguna. Sólo un hombre (11%) cumplió las recomendaciones de cribado con gastroscopia a la frecuencia pautada.

En la figura 74 se representan las gastroscopias recomendadas y realizadas durante el periodo de seguimiento según el sexo.

**Figura 74. Cribado de los tumores de estómago según el sexo.**



En la tabla 87 aparecen las gastroscopias de cribado recomendadas y realizadas en los individuos con indicaciones de cribado de tumores de estómago.

**Tabla 87. Gastroscopias de cribado según el sexo.**

Sexo	Núm. Gastroscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Gastroscopias Realizadas	Núm. Individuos
Mujeres	1	12	0	10
			1	2
	2	10	0	7
			1	2
			2	1
Hombres	1	5	0	4
			2	1
	2	3	0	3

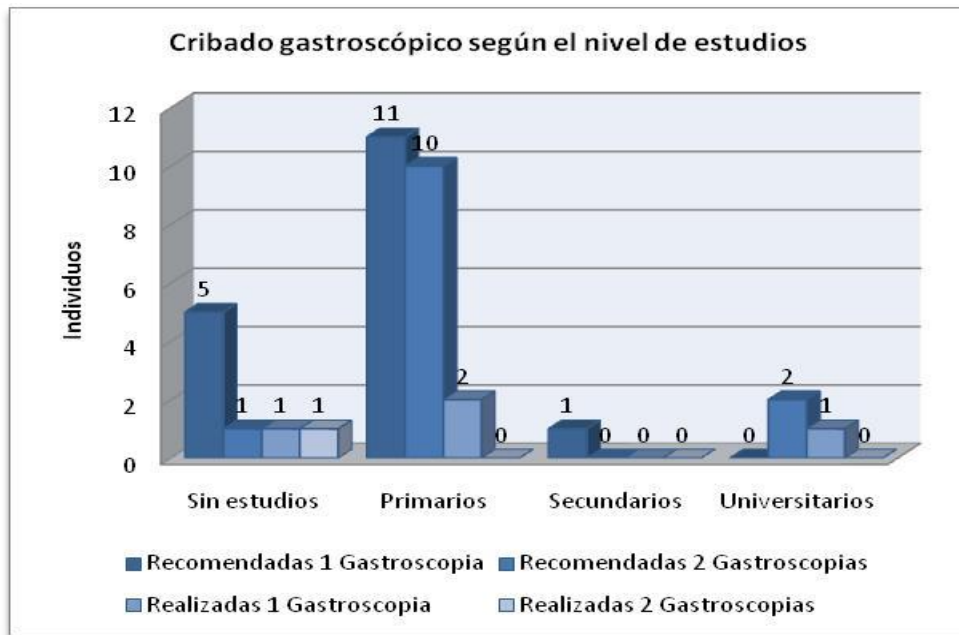
#### Cribado del cáncer de estómago según el nivel de estudios

De los 30 individuos con indicaciones de cribado de tumores de estómago, 6 individuos (20%) no habían finalizado los estudios primarios; 21 individuos (70%) tenían estudios primarios; de los tres individuos restantes, uno tenía estudios secundarios y dos eran universitarios.

De los 6 individuos analfabetos, dos cumplieron las recomendaciones de cribado gastroscópico según lo pautado. De los individuos con estudios primarios solo uno cumplió las recomendaciones a la frecuencia pautada; otro individuo se realizó una gastroscopia más de la que le correspondía. Ninguno de los individuos con estudios secundarios o universitarios cumplió las recomendaciones del cribado de tumores de estómago durante el periodo de seguimiento.

En la figura 75 se indican las gastroscopias recomendadas y realizadas durante el periodo de seguimiento del cribado según el nivel de estudios.

**Figura 75. Gastroskopias recomendadas y realizadas según el nivel de estudios.**



En la tabla 88 se detalla el cumplimiento del cribado de los tumores de estómago durante el periodo de seguimiento según el nivel de estudios.

**Tabla 88. Cumplimiento del cribado de los tumores de estómago según el nivel de estudios.**

Nivel de estudios	Núm. Gastroskopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Gastroskopias Realizadas	Núm. Individuos
Ninguno	1	5	0	4
			1	1
			2	1
Primarios	1	11	0	9
			1	1
	2	10	2	1
			0	9
1	1	0	1	
		1	1	
Secundarios	1	1	0	1
Universitarios	2	2	0	1
			1	1



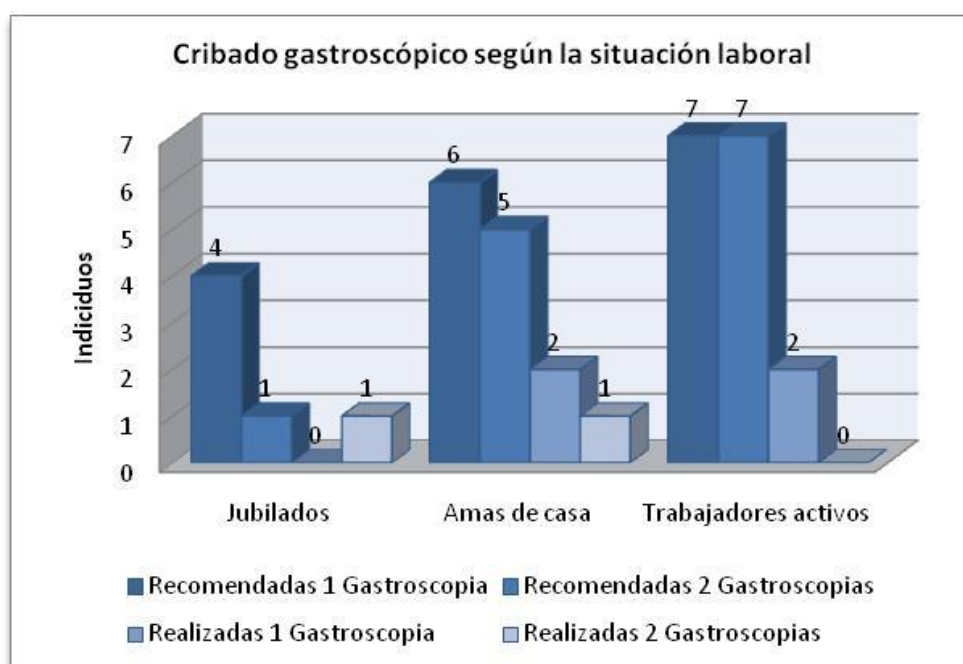
### Cribado del cáncer de estómago según la situación laboral

De los 30 individuos con indicación de cribado gastroscópico, 6 estaban jubilados, 11 se dedicaban a las tareas domésticas y 14 eran trabajadores activos.

De los 6 individuos jubilados, 2 cumplieron las recomendaciones de cribado gastroscópico a la frecuencia pautada. De las 11 amas de casa, 2 actuaron según se les había indicado; 6 fallaron una vez en realizarse la gastroscopia que les correspondía. De los 14 individuos en situación laboral activa, solo un individuo cumplió adecuadamente las recomendaciones.

En la figura 76 se muestran las gastroscopias realizadas y pautadas durante el periodo de seguimiento según la situación laboral.

**Figura 76. Cribado gastroscópico recomendado y realizado durante el seguimiento.**



En la tabla 89 se detalla el cumplimiento del cribado de los tumores de estómago durante el periodo de seguimiento según la situación laboral.

**Tabla 89. Cumplimiento del cribado gastroscópico según la situación laboral.**

Situación laboral	Núm. Gastroscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Gastroscopias Realizadas	Núm. Individuos
Jubilados	1	4	0	3
		1	2	1
	2	1	0	1
Amas de casa	1	6	0	5
			1	1
	2	5	0	3
			1	1
		2	1	
Trabajadores activos	1	7	0	6
			1	1
	2	7	0	6
			1	1

Cribado del cáncer de estómago según el Servicio y el Departamento de Salud de referencia

Diecinueve de los 30 individuos con indicación de cribado de cáncer gástrico pertenecían al Departamento de Salud 20, correspondiente al Hospital Universitario de Elche. De estos, 3 individuos se realizaron alguna gastroscopia durante el periodo de seguimiento, pero sólo uno de ellos cumplió las recomendaciones de gastroscopias a la frecuencia pautada.

Seis de los individuos con indicación de gastroscopia durante el seguimiento pertenecían al Departamento 19 de Salud, todos ellos procedentes del Servicio de Digestivo. De los individuos de este departamento, dos cumplieron las recomendaciones según lo pautado.

Cuatro individuos de los incluidos en el cribado gastroscópico pertenecían al Departamento 21 de Salud. De estos, uno procedía del Servicio de Digestivo y fue el único que se realizó las gastroscopias indicadas.

En la tabla 90 se detalla el cumplimiento del cribado gastroscópico según el servicio y departamento de Salud de referencia.

**Tabla 90. Cribado de tumores de estómago según el servicio y departamento de Salud de referencia.**

Departamento de Salud	Servicio de referencia	Núm. Individuos / Servicio	Núm. Gastroskopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Gastroskopias Realizadas	Núm. Individuos
17	Oncología Médica	1	1	1	0	1
19	Digestivo	6	1	4	0	3
					1	1
			2	2	0	1
					2	1
20	Oncología Médica	5	1	2	0	1
					1	1
			2	3	0	2
					1	1
	Cirugía	2	2	2	0	2
	Medicina Familia	1	2	1	1	1
	Consejo Genético	10	1	7	0	7
			2	3	0	3
Medicina Interna	1	1	1	0	1	
21	Digestivo	1	1	1	2	1
	Medicina Familia	3	1	1	0	1
				2	2	0

#### Cribado del cáncer de estómago según la historia personal de cáncer

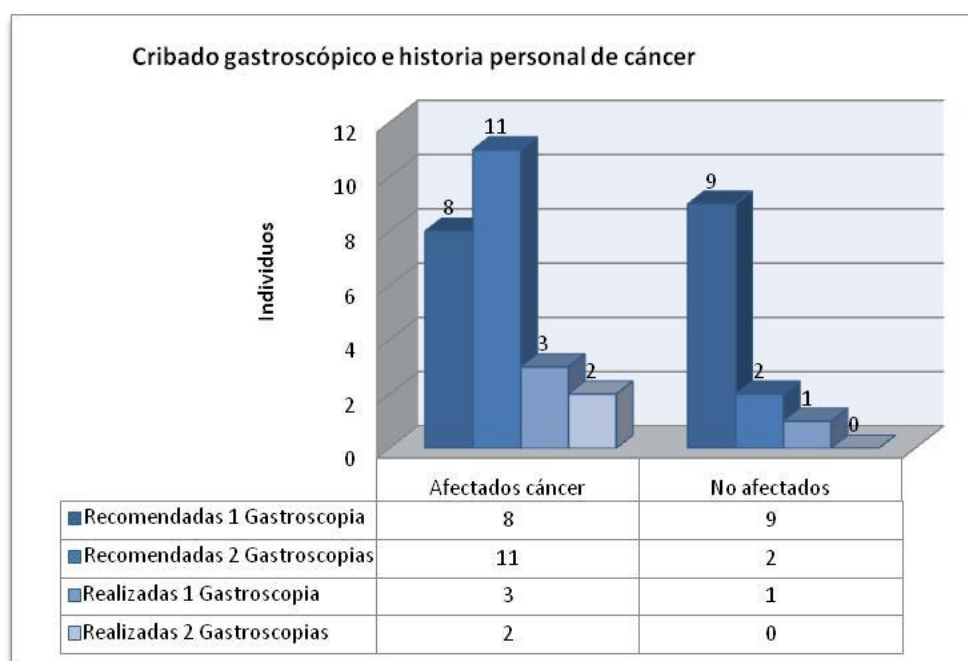
De los 30 individuos con indicación de cribado de cáncer de estómago, 19 (63%) habían sido diagnosticados de cáncer previamente al inicio del seguimiento. De estos, 11 individuos habían sido diagnosticados de CCR, 5 mujeres de cáncer de endometrio y 4 individuos de cáncer gástrico. Cuatro individuos habían sido diagnosticados de múltiples tumores.

De los 19 individuos diagnosticados de cáncer previamente, 5 se realizaron alguna gastroscopia de cribado y 2 cumplieron las recomendaciones de cribado gastroscópico según lo pautado.

De los 11 individuos sin cáncer, sólo 1 cumplió las recomendaciones de cribado gastroscópico según lo pautado.

En la figura 77 se muestran las gastroscopias de cribado recomendadas y realizadas según los antecedentes personales de cáncer.

**Figura 77. Cribado de los tumores de estómago según la historia personal de cáncer.**



En la tabla 91 se detalla el cribado gastroscópico según la historia personal de cáncer.

**Tabla 47. Cumplimiento del cribado del cáncer gástrico según antecedentes de cáncer.**

Historia personal de cáncer	Núm. Gastroscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Gastroscopias Realizadas	Núm. Individuos
Afectado	1	8	0	6
			1	1
			2	1
	2	11	0	8
			1	2
			2	1
No afectado	1	9	0	8
			1	1
	2	2	0	2

## Cribado del cáncer de estómago según la historia familiar de cáncer

### *Número de familiares de primer grado con cáncer*

De los 30 individuos con indicación de cribado de cáncer de estómago, 11 no tenían familiares de primer grado con cáncer relacionado con el síndrome de Lynch; 16 tenían uno o dos familiares y 3 individuos tenían tres.

De los 11 individuos sin familiares de primer grado con cáncer, sólo uno cumplió las recomendaciones de cribado con gastroscopia según lo pautado; 9 individuos no se realizaron ninguna vez la gastroscopia durante el periodo de seguimiento.

De los 16 individuos con uno o dos familiares de primer grado con cáncer, uno cumplió las indicaciones de cribado gastroscópico a la frecuencia pautada y otro se realizó la gastroscopia una vez más de lo que le correspondía.

De los 3 individuos con tres familiares de primer grado con cáncer asociado a CCHNP, un individuo se realizó una gastroscopia tal y como se le indicó y los otros 2 no se realizaron ninguna.

En la tabla 92 se indica el cumplimiento de las recomendaciones del cribado de cáncer de estómago según el número de familiares de primer grado con cáncer asociado al CCHNP.

**Tabla 92. Cumplimiento del cribado gastroscópico según el número de familiares de primer grado con cáncer asociado a CCHNP.**

Núm. Familiares de primer grado con cáncer	Núm. Gastroscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Gastroscopias Realizadas	Núm. Individuos
Ninguno	1	9	0	8
			1	1
	2	2	0	1
			1	1
1-2 familiares	1	5	0	4
			2	1
	2	11	0	9
			1	1
			2	1
3 familiares	1	3	0	2
			1	1

### *Edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia*

En las familias de los individuos con indicación de cribado de cáncer de estómago, el primer diagnóstico de cáncer fue entre los 29 y los 39 años en 9 individuos, entre 40 y 49 años en 11 individuos y por encima de los 50 años en 10 personas.

De los 9 individuos en cuya familia, el primer diagnóstico de cáncer se produjo antes de los 40 años, ninguno se realizó ninguna gastroscopia de las que se recomendó.

De los 11 individuos que en su familia el primer diagnóstico de cáncer fue entre los 40 y 49 años, 3 individuos se realizaron gastroscopias de cribado, 2 se hicieron una y otro se realizó esta exploración en 2 ocasiones durante el periodo de seguimiento.

De los 10 individuos en cuya familias, el primer diagnóstico de cáncer fue después de los 50 años, 3 se realizaron alguna gastroscopia durante el periodo de seguimiento y 2 cumplieron las recomendaciones de cribado a la frecuencia pautada.

En la tabla 93 se indica el cumplimiento de las recomendaciones del cribado de cáncer de estómago según la edad del primer diagnóstico de cáncer en las familias.

**Tabla 93. Cumplimiento del cribado gastroscópico según la edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia.**

Edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia	Núm. Gastroscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Gastroscopias Realizadas	Núm. Individuos
29-39 años	1	5	0	5
	2	4	0	4
40-49 años	1	9	0	7
			1	1
			2	1
	2	2	1	2
≥50 años	1	3	0	2
			1	1
	2	7	0	6
			2	1

### Cribado del cáncer de estómago según el genotipo

De los 31 individuos incluidos en el cribado del cáncer de estómago, 9 (29%) tenían alguna alteración en los genes *MMR*. En 4 individuos (13%) se había detectado una mutación patogénica y en 5 individuos (16%) una variante de efecto desconocido.

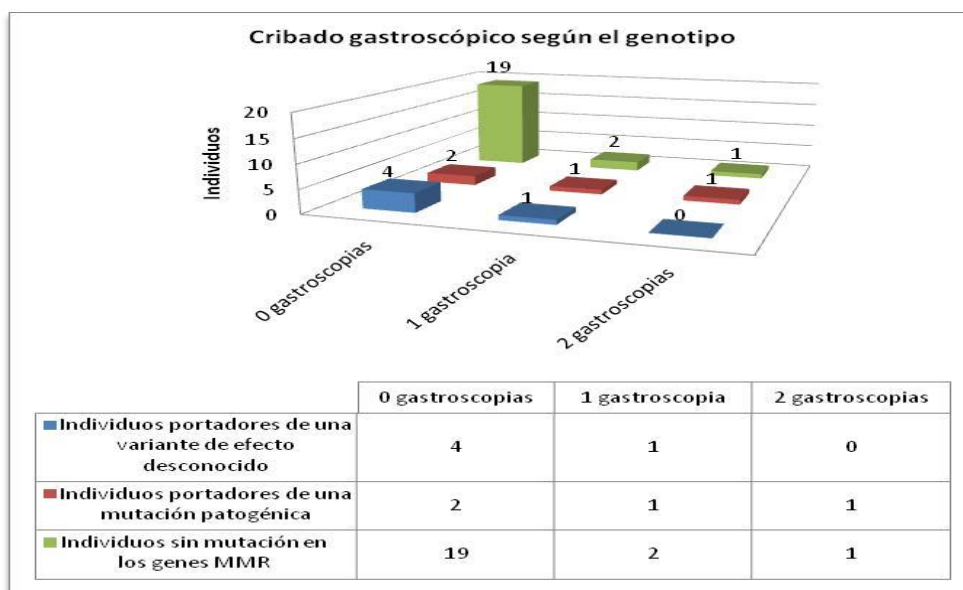
En los individuos con mutación detectada, sólo uno (11%) cumplió las recomendaciones de cribado con gastroscopia a la frecuencia pautada. Dos individuos (22,2%) no habían realizado ninguna gastroscopia de cribado durante el periodo de seguimiento.

Entre los 5 individuos en los que se identificó una variante de efecto desconocido, ninguno cumplió las recomendaciones de cribado a la frecuencia pautada. Sólo un individuo al que se le habían recomendado 2 gastroscopias de cribado durante el seguimiento, se realizó una.

De los 22 individuos sin mutación identificada en los genes *MMR*, 2 (9%) cumplieron las recomendaciones según lo pautado. Un individuo al que se le había recomendado una gastroscopia de cribado se realizó 2 y el resto (19 individuos) no se realizaron ninguna gastroscopia durante el periodo de seguimiento.

En la figura 78 se muestran las gastroscopias de cribado realizadas en los individuos según el genotipo.

**Figura 78. Gastroscopias de cribado realizadas según el genotipo.**



En la tabla 94 se detalla el cribado de cáncer gástrico recomendado y las gastroscopias realizadas según el genotipo.

**Tabla 94. Cribado de cáncer de estómago según el genotipo.**

Genotipo <i>MMR</i>	Núm. Gastroscopias Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Gastroscopias Realizadas	Núm. Individuos
Mutación patogénica	1	2	0	2
	2	2	1	1
			2	1
Variante de significado incierto	1	1	0	1
	2	4	0	3
			1	1
Sin mutación	1	15	0	12
			1	2
			2	1
	2	7	0	7

#### *8.4.2. Cribado del cáncer de vías urinarias*

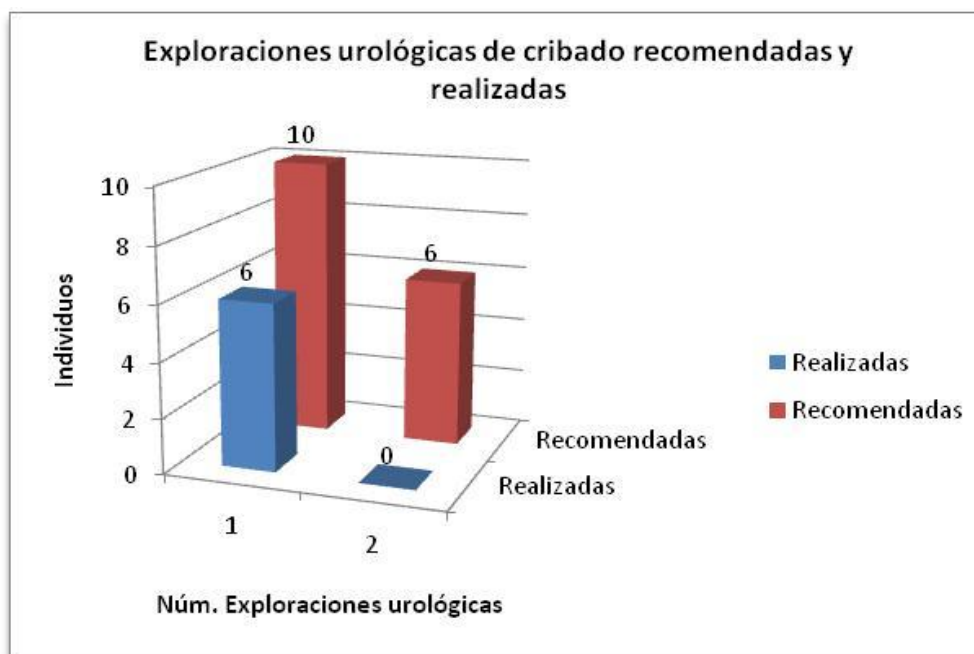
De los 177 individuos con diagnóstico clínico definitivo y/o genético de cáncer de colon hereditario no polipósico, a 16 (9%) se les indicó la realización de cribado de tumores de vías urinarias por ecografía urológica y citologías de orina cada dos años desde los 35 años.

De los 16 individuos a los que se les recomendó cribado de tumores urológicos, 10 (63%) no se realizaron ninguna exploración urológica; 6 individuos (38%) se hicieron una vez las exploraciones pautadas; y 1 (6%), se hizo 2 veces las exploraciones de cribado urológico. Todos los individuos que siguieron alguna de las recomendaciones de cribado de los tumores urológicos se realizaron las exploraciones en su hospital de referencia.

La figura 79 muestra las exploraciones de cribado de tumores urológicos (citologías de orina y ecografía) recomendadas y realizadas durante el periodo de seguimiento.



**Figura 79. Exploraciones urológicas de cribado recomendadas y realizadas.**



De los 16 individuos incluidos en el cribado de los tumores urológicos, 6 (38%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada.

En la tabla 95 se detalla el cumplimiento del cribado de tumores urológicos.

**Tabla 95. Cumplimiento del cribado de los tumores urológicos.**

Núm. Exploraciones Urológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Exploraciones Urológicas Realizadas	Núm. Individuos
1	10	0	5
		1	5
2	6	0	5
		1	1

### Cribado de tumores urológicos según la edad

La mediana de edad de los individuos del cribado de tumores urológicos fue de 51 años (rango de 37 a 65 años).

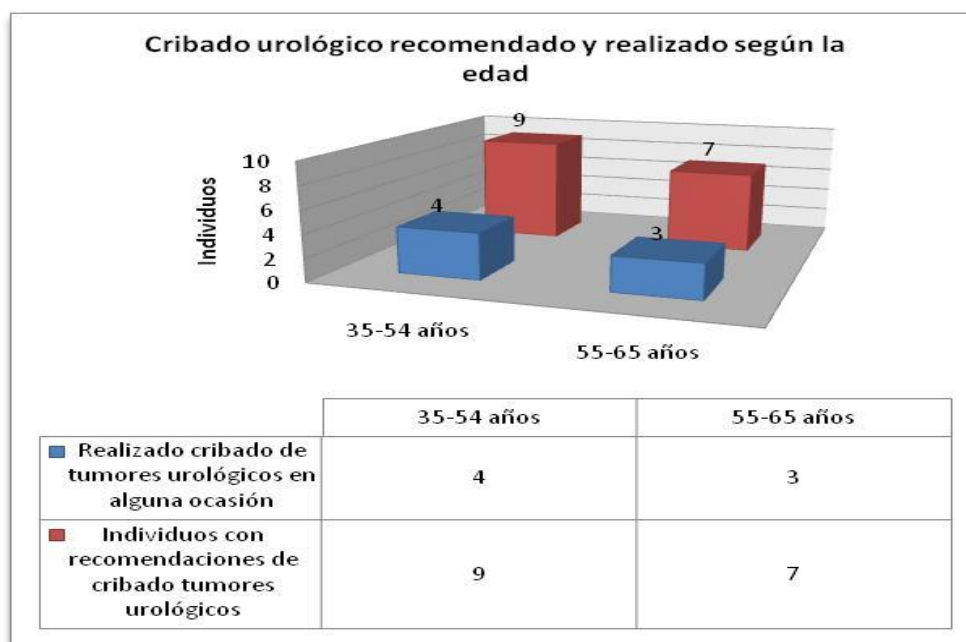
Entre los 35 y 54 años, se indicaron 9 revisiones urológicas de cribado. De ellas, 5 (56%) no se realizaron durante el periodo de seguimiento. Tres individuos se la realizaron una vez y otro en 2 ocasiones.

El cumplimiento de las indicaciones de cribado de tumores urológicos, a la frecuencia pautada, entre los 9 individuos con edades comprendidas entre 35 y 54 años, fue del 33%.

Entre los 55 y los 65 años, se dieron recomendaciones de cribado de tumores urológicos a 7 individuos, de los cuales sólo 3 (43%) cumplieron las recomendaciones y las realizaron a la frecuencia pautada.

En la figura 80 se muestran las exploraciones del cribado de tumores urológicos realizadas y recomendadas según la edad.

**Figura 80. Cribado de tumores urológicos recomendado y realizado según la edad.**



En la tabla 96 se detalla el cumplimiento del cribado de los tumores urológicos para los distintos grupos de edades de los individuos a los que se les recomendó.

**Tabla 96. Cumplimiento del cribado de los tumores urológicos según la edad.**

Edad	Núm. Revisiones Urológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Urológicas Realizadas	Núm. Individuos
35-54 años	1	3	0	1
			1	2
	2	6	0	4
			1	1
			2	1
55-65 años	1	7	0	4
			1	3

#### Cribado de los tumores urológicos según el sexo

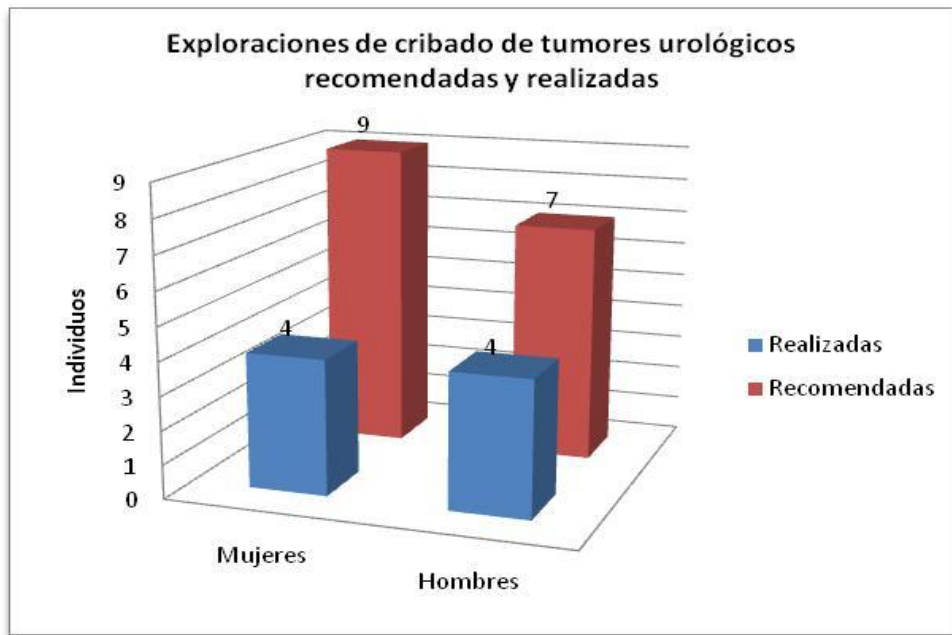
De los 16 individuos a los que se les dio recomendaciones de cribado de tumores urológicos, 9 (56%) eran mujeres y 7 (44%) hombres.

De las 9 mujeres, 3 (33%) se realizaron en una ocasión las pruebas indicadas; 2 (22%) de ellas a la frecuencia pautada. El resto no se realizaron ninguna exploración urológica de las aconsejadas.

De los 7 hombres, 4 (43%) se realizaron en una ocasión las pruebas del cribado urológico; un individuo se las realizó en 2 ocasiones. El cumplimiento de las recomendaciones a la frecuencia pautada ocurrió en 4 casos (57%).

La figura 81 indica las revisiones de cribado de tumores urológicos que se recomendaron y las que se realizaron durante el periodo de seguimiento.

**Figura 81. Exploraciones de cribado de tumores urológicos recomendadas y realizadas.**



En la tabla 97 se refleja el cumplimiento del cribado urológico en hombres y mujeres.

**Tabla 97. Cumplimiento de las recomendaciones de cribado de tumores urológicos según el sexo.**

Sexo	Núm. Revisiones Urológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Urológicas Realizadas	Núm. Individuos
Mujeres	1	6	0	4
			1	2
	2	3	0	1
			1	2
Hombres	1	4	0	1
			1	3
	2	3	0	2
			2	1

### Cribado de tumores urológicos según el nivel de estudios

De los 16 individuos a los que se les dio recomendaciones de cribado de tumores urológicos, 4 no tenían estudios, 8 tenían estudios primarios y 2 estudios secundarios y otros 2, universitarios.

A los 4 individuos sin estudios se les recomendó el cribado para tumores urológicos, en una ocasión, y sólo uno se lo realizó.

De los 8 individuos con estudios primarios, a 4 se les recomendó realizarse las exploraciones de cribado en una ocasión, y a los otros 4, en dos ocasiones. En total, 4 individuos se realizaron en alguna ocasión las exploraciones urológicas pautadas, y de estos, 3 cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada.

A los 2 individuos con estudios secundarios se les recomendó realizarse una vez las exploraciones del cribado de tumores urológicos y ambos cumplieron la recomendación.

A los 2 individuos con estudios universitarios incluidos en el cribado de tumores urológicos, se les recomendó en 2 ocasiones realizarse las exploraciones, y ninguno se las realizó.

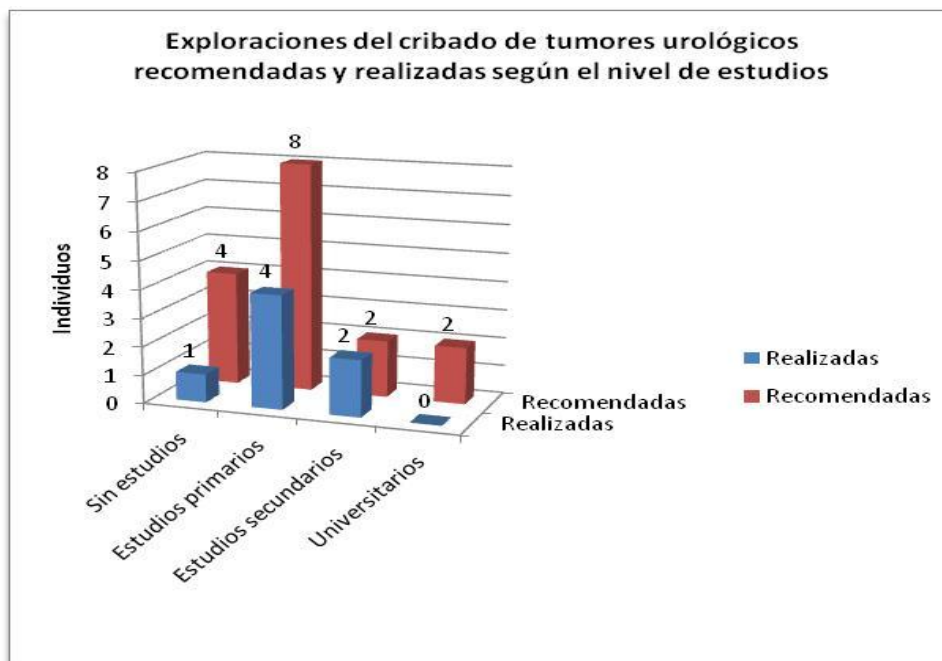
En la tabla 54 se detalla el cumplimiento del cribado para los tumores urológicos durante el periodo de seguimiento.

**Tabla 54. Cumplimiento del cribado de tumores urológicos.**

Niveles de estudios	Núm. Revisiones Urológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Urológicas Realizadas	Núm. Individuos
Ninguno	1	4	0	3
			1	1
Primarios	1	4	0	2
			1	2
	2	4	0	2
			1	1
2	1			
Secundarios	1	2	1	2
Universitarios	2	2	0	2

En la figura 82 aparecen las revisiones del cribado urológico recomendadas y realizadas según el nivel de estudios.

**Figura 82. Cribado de tumores urológico recomendado y realizado.**



#### Cribado de tumores urológicos según la situación laboral

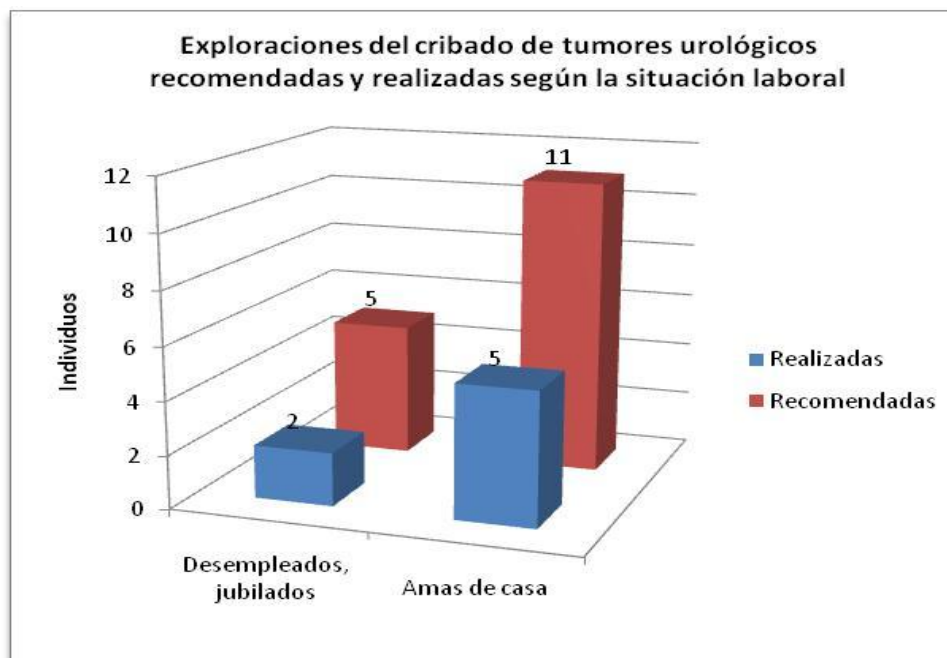
De los 16 individuos con recomendaciones de cribado de tumores urológicos, 5 individuos estaban desempleados o jubilados y 11 se dedicaban a las tareas domésticas.

De los 5 individuos desempleados o jubilados, 2 se realizaron en alguna ocasión las exploraciones del cribado de tumores urológicos recomendados y en 1 caso se cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada.

De las 11 personas que se dedicaban a las tareas del hogar, 5 cumplieron las recomendaciones de cribado de tumores urológicos según lo pautado.

En la figura 83 se indican las exploraciones del cribado de tumores urológicos recomendadas y realizadas durante el periodo del cribado.

**Figura 83. Exploraciones del cribado de tumores urológicos recomendadas y realizadas según la situación laboral**



En la tabla 99 se detalla el cumplimiento de las recomendaciones de cribado de los tumores urológicos según la situación laboral.

**Tabla 99. Cumplimiento de las recomendaciones de cribado según la situación laboral.**

Situación laboral	Núm. Revisiones Urológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Urológicas Realizadas	Núm. Individuos
Desempleado o jubilado	1	4	0	3
			1	1
	2	1	1	1
Ama de casa	1	6	0	2
			1	4
			0	4
	2	5	2	1

### Cribado de tumores urológicos según el Departamento y Servicio de referencia

De los 16 individuos con recomendaciones de cribado de tumores urológicos, 12 (75%) pertenecían al Departamento 20 de Salud de la Comunidad Valenciana; 3 individuos (19%) pertenecían al Departamento 19; y 1 al Departamento 17.

De los individuos del Departamento 20 de Salud, 4 (33%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada; de ellos, 2 derivaban del Servicio de Oncología Médica y otros 2 de la Unidad de Consejo Genético del Hospital General Universitario de Elche.

De los 3 individuos del Departamento 19 de Salud, 1 (33%) cumplió las recomendaciones a la frecuencia pautada. Los 3 individuos incluidos procedían del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de Alicante.

El individuo del Departamento 17 cumplió las recomendaciones de cribado de tumores urológicos a la frecuencia pautada. Este individuo procedía del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

En la tabla 100 se especifica el departamento de Salud de la Comunidad Valenciana y el Servicio de procedencia de los individuos del cribado de los tumores urológicos y el cumplimiento de las recomendaciones durante el periodo de seguimiento.

**Tabla 100. Cumplimiento del cribado de los tumores urológicos según el Departamento de Salud y Servicio de procedencia de los individuos incluidos.**

Departamento de Salud	Servicio de referencia	Núm. Individuos / Servicio	Núm. Revisiones Urológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Urológicas Realizadas	Núm. Individuos
17	Digestivo	1	1	1	1	1
19	Digestivo	3	1	1	1	1
			2	2	0	2
20	Oncología Médica	3	1	3	0	1
	Ginecología	1	2	1	1	2
					1	1
	U. Consejo Genético	8	1	5	0	4
					1	1
			2	3	0	2
				2	1	



### Cribado de tumores urológicos según la historia personal de cáncer

De los 16 individuos con recomendaciones de cribado de tumores urológicos, 6 (38%) habían sido diagnosticados de cáncer previamente y todos ellos eran casos índices de nuestra serie. En la tabla 101 se describen las características de los pacientes con cáncer que recibieron recomendaciones de cribado de tumores urológicos.

**Tabla 101. Pacientes afectados previamente de cáncer a los que se les recomendó el cribado de tumores urológicos.**

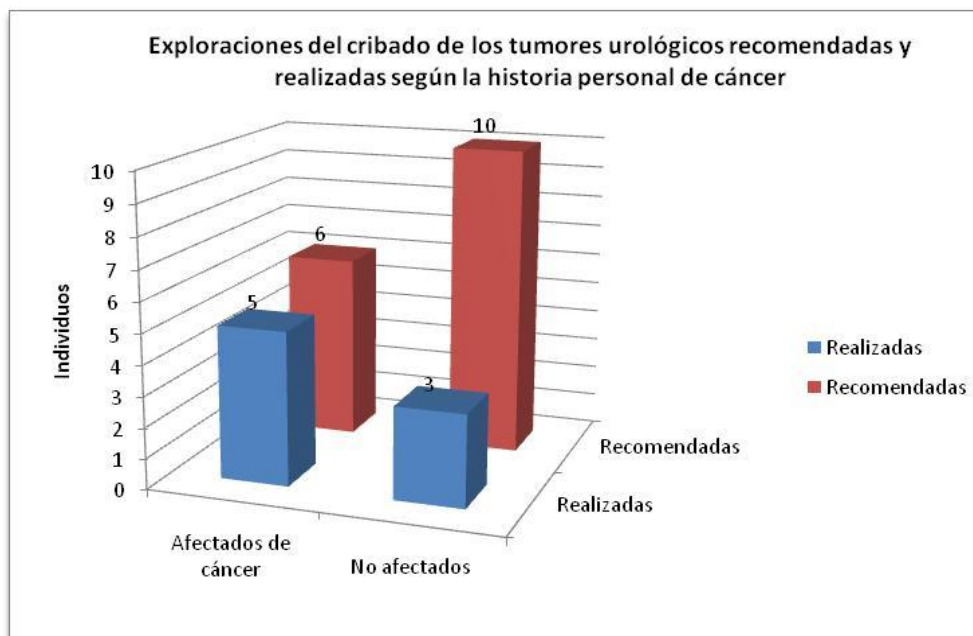
Edad	Sexo	Tipo de tumor	Edad diagnóstico	Estadio	Criterios clínicos	Mutación MMR
51	Mujer	Endometrio	45	IVA	Ámsterdam II	Del exones 6-10 MSH2
39	Hombre	CCR	32	I	Ámsterdam II	
63	Hombre	CCR	61	I	Bethesda	
51	Mujer	Endometrio	50	IB	Bethesda	c.3588_3589insA.P.Glu 1196fsX18 MSH6
66	Hombre	CCR	64	IV	Ámsterdam II	
65	Hombre	Uréter	65	I	Ámsterdam II	Del exones 11-16 MSH2

Entre los 6 individuos con cáncer incluidos en el programa de cribado de tumores urológicos, 1 (17%) no se realizó ninguna prueba de cribado durante el periodo de seguimiento. Cinco individuos (83%) se realizaron una vez las pruebas. Las recomendaciones de cribado de los tumores urológicos a la frecuencia pautada se cumplieron en 4 de los individuos incluidos (67%).

A 10 individuos (63%) sin antecedentes de cáncer se les recomendó el cribado de los tumores urológicos. De ellos, sólo 2 (20%) se realizaron las exploraciones pautadas en alguna ocasión. Las recomendaciones de cribado de los tumores urológicos a la frecuencia pautada se cumplieron en 3 individuos (30%).

La figura 84 indica las exploraciones del cribado de tumores urológicos recomendadas y realizadas durante el periodo de seguimiento según la historia personal de cáncer.

**Figura 84. Exploraciones del cribado de los tumores urológicos según la historia personal de cáncer.**



En la tabla 102 se detalla el cumplimiento de las recomendaciones de cribado de tumores urológicos según la historia personal de cáncer.

**Tabla 102. Cumplimiento del cribado de los tumores urológicos según la historia personal de cáncer.**

Historia personal de cáncer	Núm. Revisiones Urológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Urológicas Realizadas	Núm. Individuos
Afectado	1	5	0	1
			1	4
	2	1	1	1
No afectado	1	5	0	4
			1	1
	2	5	0	4
			2	1

Cribado de los tumores urológicos según la historia familiar de cáncer

*Número de familiares de primer grado diagnosticados de cáncer*

Los individuos a los que se les dieron recomendaciones de cribado de tumores urológicos tenían un promedio de 3,75 familiares de primer grado afectados de cáncer. La mediana fue de 4 (rango de 1 a 7).

Cuatro de los 16 individuos con recomendaciones de cribado de tumores urológicos tenían 2 familiares de primer grado afectados de algún tipo de cáncer relacionado con CCHNP. De ellos, 3 (75%) cumplieron las recomendaciones de cribado urológico a la frecuencia pautada. Tres individuos se realizaron una vez las exploraciones urológicas, tal como se les había recomendado y 1 (25%) se las realizó en una ocasión aunque se les recomendó en 2.

Dos de los 16 individuos incluidos en el cribado de tumores urológicos, tenían 3 familiares de primer grado diagnosticados de cáncer en relación con CCHNP. De ellos, ninguno se realizó ninguna de las exploraciones de cribado pautadas.

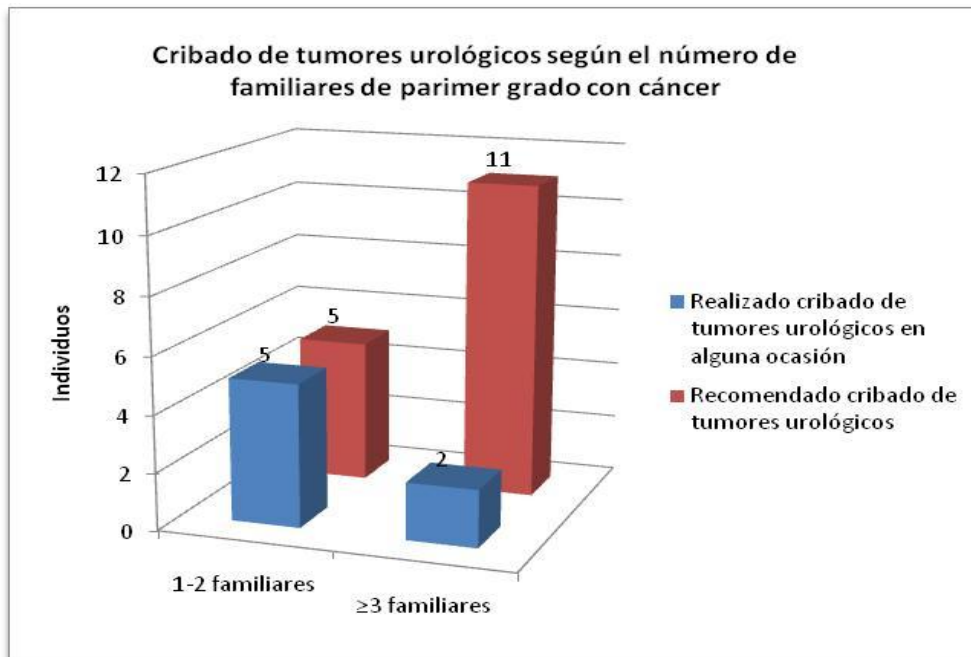
Cinco individuos tenían 4 familiares de primer grado con cánceres relacionados con CCHNP. De ellos, 1 (20%) cumplió las recomendaciones a la frecuencia que se le recomendó; el resto no se realizó ninguna exploración relacionada con el cribado de tumores urológicos.

Tres personas a las que se les recomendó este cribado tenían 6 familiares de primer grado afectados de tumores relacionados con CCHNP. Uno (33%) de ellos cumplió las recomendaciones a la frecuencia pautada. Los otros 2 individuos no se realizaron ninguna exploración de las recomendadas.

En 1 caso, la persona incluida en el cribado de los tumores urológicos tenía un único familiar de primer grado afectado de cáncer relacionado con CCHNP; esta persona cumplió las recomendaciones del cribado según lo pautado. Por el contrario, 1 individuo tenía 7 familiares de primer grado con cáncer, pero él no se realizó ninguna vez las exploraciones recomendadas.

La figura 85 muestra las exploraciones de cribado de tumores urológicos recomendadas y realizadas durante el periodo de seguimiento durante el periodo de seguimiento.

**Figura 85. Cribado de tumores urológicos según el número de familiares de primer grado diagnosticados de cáncer.**



En la tabla 103 se detalla el cumplimiento de las recomendaciones de cribado de los tumores urológicos durante el periodo de seguimiento según la historia familiar de cáncer.

**Tabla 103. Cumplimiento del cribado de los tumores urológicos según el número de familiares de primer grado afectados de cáncer.**

Núm. Familiares de primer grado con cáncer	Núm. Revisiones Urológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Urológicas Realizadas	Núm. Individuos
1-2 familiares	1	4	0	1
			1	3
	2	2	0	1
			1	1
≥3 familiares	1	6	0	5
			1	1
	2	4	0	3
			2	1

### *Edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia*

De los 16 individuos con recomendaciones de cribado para tumores urológicos, 5 individuos pertenecían a familias en las que el primer diagnóstico de cáncer asociado a CCHNP se produjo entre los 29 y los 39 años; 8 individuos pertenecían a familias con el primer diagnóstico de cáncer entre los 40 y 49 años y; 3 individuos pertenecían a familias con el primer diagnóstico de cáncer con 50 o más años.

De los 5 individuos con el primer diagnóstico de cáncer en su familia entre los 29-39 años, sólo uno se realizó las exploraciones del cribado de los tumores urológicos según lo pautado.

De los 8 individuos con el diagnóstico del primer cáncer en su familia entre los 40-49 años, dos se realizaron en alguna ocasión las recomendaciones del cribado de los tumores urológicos.

De los 3 individuos con el primer diagnóstico de cáncer en su familia con 50 o más años, uno se realizó las exploraciones urológicas según se le recomendó.

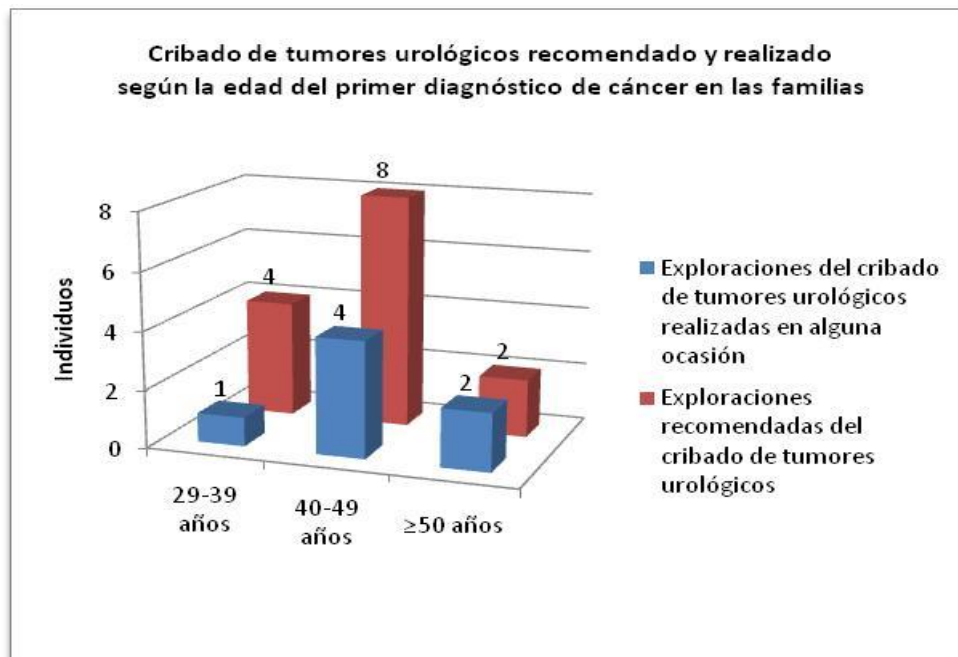
En la tabla 104 se especifica el cumplimiento de las recomendaciones según el número de familiares de primer grado afectados de cáncer.

**Tabla 104. Cumplimiento de las recomendaciones del cribado de los tumores urológicos según el número de familiares de primer grado con cáncer relacionado con CCHNP.**

Edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia	Núm. Revisiones Urológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Urológicas Realizadas	Núm. Individuos
29-39 años	1	2	0	1
			1	0
	2	3	0	2
			2	1
40-49 años	1	7	0	4
			1	1
	2	1	1	
≥50 años	1	1	1	1
	2	2	0	2

En la figura 86 se indica el número de exploraciones de cribado urológico recomendadas y realizadas durante el periodo de seguimiento según la edad del primer diagnóstico de cáncer relacionado con CCHNP en la familia.

**Figura 86. Exploraciones del cribado de tumores urológicos realizadas y edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia.**



#### Cribado de los tumores urológicos según el genotipo

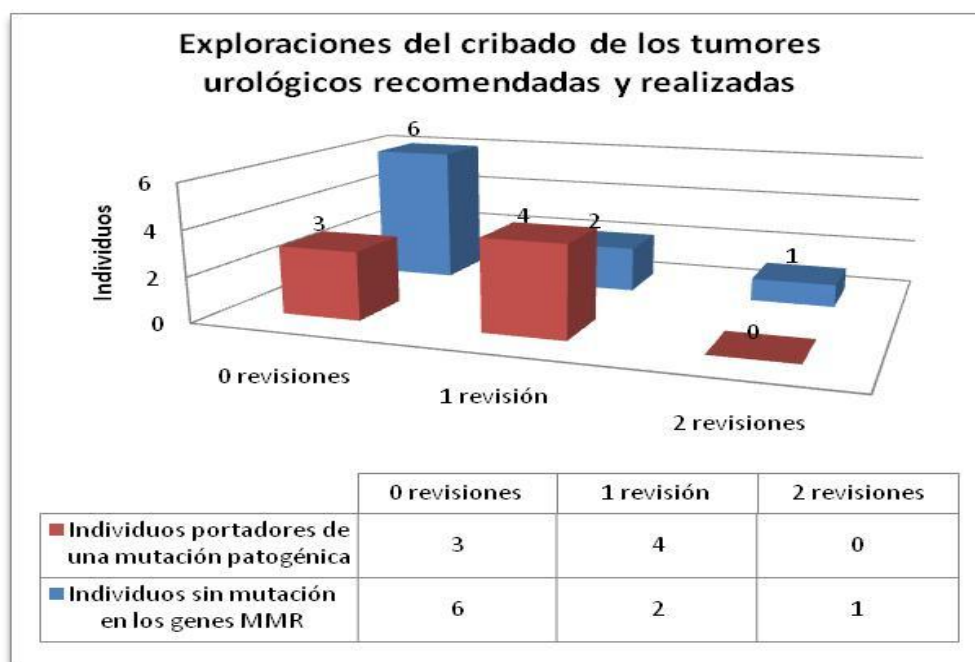
De los 16 individuos incluidos en el cribado de los tumores urológicos, 7 (44%) eran portadores de una mutación en los genes *MMR*.

De los 7 individuos portadores de una mutación patogénica, 3 (43%) cumplieron las recomendaciones de cribado de los tumores urológicos a la frecuencia pautaada. Otros 3 individuos no se hicieron ninguna de las exploraciones recomendadas durante el periodo de seguimiento.

De los 9 individuos que no tenían mutación en los genes *MMR*, 3 (33%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautaada, y el resto, no se hizo ninguna de las exploraciones.

La Figura 87 muestra las recomendaciones del cribado urológico realizadas durante el periodo de seguimiento según el genotipo.

**Figura 87. Cribado de los tumores urológicos recomendado y realizado durante el periodo de seguimiento según el genotipo *MMR*.**



En la tabla 105 se refleja el cumplimiento de las recomendaciones del cribado de los tumores urológicos.

**Tabla 105. Cumplimiento del cribado de los tumores urológicos según el genotipo.**

Genotipo <i>MMR</i>	Núm. Revisiones Urológicas Recomendadas	Núm. Individuos	Núm. Revisiones Urológicas Realizadas	Núm. Individuos
Mutación patológica	1	4	0	1
			1	3
	2	3	0	2
			1	1
No mutación	1	6	0	4
			1	2
	2	3	0	2
			2	1

## 9. IMPACTO DE LAS RECOMENDACIONES DE CRIBADO

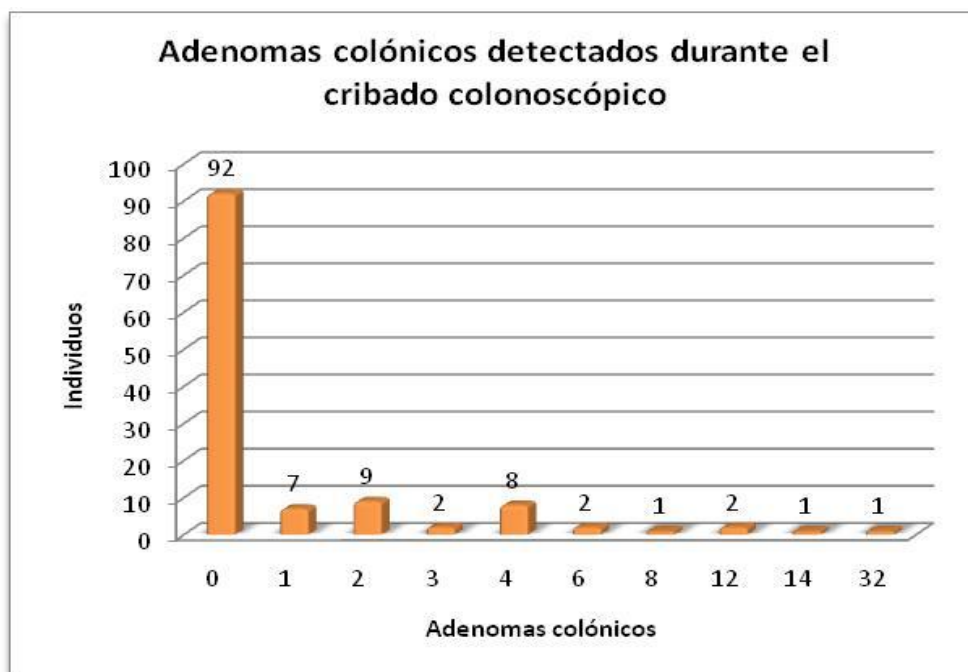
### 9.1. Impacto del cribado colonoscópico

#### 9.1.1. Detección de adenomas colónicos

De los 125 individuos que se realizaron al menos una colonoscopia durante el periodo de seguimiento del cribado colonoscópico, a 33 individuos (26%) se les detectó, como mínimo, un adenoma colónico.

El promedio del total de pólipos adenomatosos detectados entre los individuos con adenomas en las colonoscopias de cribado fue de 4,6 (rango de 1 a 32). Véase la figura 88.

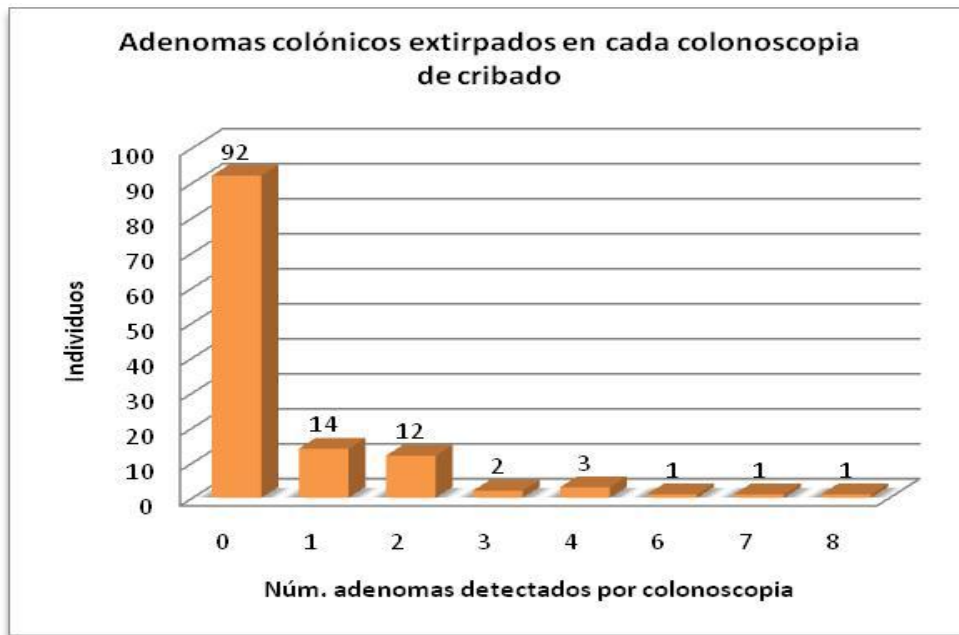
**Figura 88. Total de adenomas colónicos detectados en los individuos del cribado colonoscópico durante el periodo de seguimiento.**



El promedio de pólipos adenomatosos detectados en cada endoscopia digestiva baja entre los individuos con adenomas fue de 2,3. La mediana de adenomas colónicos detectados por cada colonoscopia en cada individuo con pólipos fue de 2 (rango de 1 a 8 adenomas). Véase la figura 89.



**Figura 89. Adenomas colónicos detectados por cada colonoscopia de cribado.**



El número de colonoscopias con pólipos no difirió en mujeres y hombres. Sin embargo, el número de pólipos extirpados por colonoscopia y el número de pólipos totales extirpados durante el periodo de seguimiento fue significativamente mayor en hombres que en mujeres ( $p = 0,005$ ;  $p = 0,05$  bilateral, respectivamente). Véase la tabla 106.

**Tabla 106. Comparación de los adenomas extirpados durante el cribado colonoscópico en mujeres y hombres.**

	Sexo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Número de colonoscopias con pólipos	Mujer	15	15,33	230,00
	Hombre	18	18,39	331,00
	Total	33		
Número de pólipos extirpados por colonoscopia	Mujer	87	64,36	5599,00
	Hombre	52	79,44	4131,00
	Total	139		
Pólipos totales extirpados en durante el cribado	Mujer	15	13,47	202,00
	Hombre	18	19,94	359,00
	Total	33		

**Estadísticos de contraste(b)**

	Número de colonoscopias con pólipos	Número de pólipos extirpados por colonoscopia	Pólipos totales extirpados en durante el cribado
U de Mann-Whitney	110,000	1771,000	82,000
W de Wilcoxon	230,000	5599,000	202,000
Z	-,982	-2,838	-1,960
Sig. asintót. (bilateral)	,326	,005	,050
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,381(a)		,057(a)

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: Sexo

*9.1.2. Detección de cáncer colorrectal*

De los 125 individuos con indicación de cribado colonoscópico que se realizaron alguna colonoscopia durante el periodo de seguimiento, 5 (4%) fueron diagnosticados de cáncer colorrectal; uno de ellos tenía dos tumores sincrónicos.

Cuatro de los CCR se diagnosticaron por la endoscopia del cribado, sin que los pacientes hubieran consultado previamente por alguna sintomatología relacionada con el cáncer; mientras que una de las pacientes se le realizó la colonoscopia por molestias abdominales y cambio en el ritmo intestinal. Los 4 individuos diagnosticados por el cribado habían cumplido adecuadamente las recomendaciones a la frecuencia pautada. En el caso en el que se detectaron dos tumores sincrónicos, se trataba de la primera colonoscopia de cribado que la paciente se realizó; en otro caso, el paciente ya se había realizado una colonoscopia previa de cribado (con un periodo de intervalo de un año) que resultó limpia (sin pólipos ni cáncer); el otro paciente ya se había realizado previamente dos colonoscopias de cribado limpias (con un intervalo de un año entre ellas); mientras que la cuarta paciente se había realizado previamente 3 colonoscopias limpias (intervalo desde la última colonoscopia había sido de 14 meses). Por el contrario, la mujer que se diagnosticó con síntomas, no se había realizado previamente ninguna de las 3 colonoscopias que se le pautaron.

Ninguno de los cuatro individuos en los que se diagnosticó CCR por el cribado colonoscópico había tenido cáncer previamente; se trataba de familiares sanos de un caso índice. Los cuatro casos pertenecían a familias con una fuerte carga familiar (tres cumplían criterios de Ámsterdam II y otro, el criterio número 5 de Bethesda); la familia de una de estas pacientes tenía características clínicas de un síndrome de Muir-Torre. Por otra parte, la mujer que se diagnosticó con síntomas, era el caso índice de una familia que cumplía criterios de Ámsterdam II, había tenido un cáncer de endometrio estadio III a los 48 años, y durante el seguimiento de este estudio, como veremos más adelante, también se le diagnosticó un cáncer de pelvis renal a los 50 años.

En dos de los casos se indicó el cribado colonoscópico por el diagnóstico clínico definitivo de CCHNP; ambos tenían criterios de Ámsterdam II aunque no se había identificado ninguna mutación patogénica en los estudios efectuados al caso índice de la familia. En otro caso se había detectado una variante de efecto desconocido en gen *MLH1*; otra paciente (a la que se le diagnosticaron dos CCR sincrónicos) era portadora de una delección de los exones 1 al 3 del gen *MSH2*, detectada por la técnica de MLPA y; finalmente, la paciente diagnosticada por la sintomatología, también era portadora de una gran delección de los exones 6-10 de *MSH2*.

En la tabla 107 se detallan las características de los individuos con CCR diagnosticado por el cribado colonoscópico.

**Tabla 107. Características de los individuos con CCR diagnosticado por el cribado colonoscópico.**

Edad	Sexo	Criterios clínicos	Situación primera consulta	Mutación MMR	Adherencia al cribado colonoscópico	Localización	Tipo de cirugía	Estadio TNM
61	Hombre	Ámsterdam II	No afectado		Sí	Recto	Resección anterior baja	T3N1M0
45	Mujer	Ámsterdam II	No afectado	Del exones 1-3 MSH2	Sí	Transverso y ciego	Colectomía subtotal	T2N0M0
49	Hombre	Bethesda	No afectado		Sí	Sigma	Hemicolectomía izda	T3N0M0
46	Mujer	Ámsterdam II	No afectado		Sí	Ciego	Colectomía subtotal	T3N0M0
51	Mujer	Ámsterdam II	Afectado	Del exones 6-10 MSH2	No	Transverso	Hemicolectomía derecha ampliada	T3N2M0

## 9.2. Impacto del cribado ginecológico

### 9.2.1. Detección de cáncer de endometrio

De las 91 mujeres que se realizaron alguna vez las exploraciones recomendadas del cribado ginecológico de CCHNP, 3 (3%) se diagnosticaron de cáncer de endometrio.

En dos casos se sospechó el diagnóstico de cáncer de endometrio con la primera exploración ginecológica incluyendo ecografía transvaginal, y se confirmó con la realización de un aspirado endometrial. En otro caso hubo sospecha clínica de malignidad, pero el aspirado resultó normal y el diagnóstico no llegó a confirmarse.

El tercer caso diagnosticado de cáncer de endometrio se detectó por una histerectomía y salpingo-ooforectomía profiláctica, en una mujer recién diagnosticada de dos CCR sincrónicos por una colonoscopia de cribado. La mujer de 44 años decidió realizarse, en la misma intervención, una colectomía subtotal para el tratamiento de los CCR y una histerectomía con salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica, lo que llevó al diagnóstico del cáncer de endometrio en un estadio precoz (estadio IA).

Las características de las mujeres diagnosticadas de cáncer de endometrio durante el cribado ginecológico y con la realización de histerectomía profiláctica se describen en la tabla 108.

**Tabla 108. Características de las mujeres diagnosticadas de cáncer de endometrio durante el periodo de seguimiento del cribado ginecológico.**

Edad	Estadio tumoral	Criterios clínicos	Mutación MMR	Afectado primera consulta / Tipo tumor	Adherencia cribado ginecológico
52	III	Ámsterdam II		Sí / CCR	Sí
54	II	Ámsterdam II		Sí / Sarcoma anal	Sí
45	IA	Ámsterdam II	Del exones 1-3 MSH2	No	Sí

### 9.2.2. Detección de otras lesiones

Durante el periodo de seguimiento de las 91 mujeres que se hicieron en alguna ocasión las pruebas del cribado ginecológico, además de los cánceres de endometrio descritos, se diagnosticó un carcinoma intraepitelial del cuello de útero (CIN III) en una mujer de 46 años. En este caso, la paciente presentaba leucorrea y dolor postcoital pero no se había acudido al ginecólogo previamente ni había cumplido las recomendaciones de cribado adecuadamente.

En otro caso se diagnosticó un pólipo endometrial en una mujer de 32 años, que se extirpó durante la exploración. Esta mujer se encontraba asintomática, y había cumplido todas las recomendaciones de cribado ginecológico a la frecuencia pautada y tenía una exploración previa normal un año antes. Su familia cumplía criterios de Ámsterdam II; su madre y dos de sus tías maternas habían sido diagnosticadas de cáncer de endometrio previamente.

### 9.3. Impacto de otros tipos de cribados

#### 9.3.1. Detección de cáncer de estómago

No se detectaron lesiones precancerosas ni cáncer de estómago en ninguno de los 6 individuos a los que se les realizaron gastroscopias de cribado durante el periodo de seguimiento.

A un individuo se le encontraron 4 pólipos gástricos hiperplásicos en la primera gastroscopia de cribado. Se trataba de un hombre de 66 años, diagnosticado de cáncer de recto a los 61 años y que había presentado pólipos adenomatosos colónicos en varias colonoscopias, por lo que se le practicó una proctocolectomía. En este caso se descartó la presencia de mutaciones en los genes *APC* y *MYH*.

#### 9.3.2. Detección de tumores urológicos

De los 16 individuos con indicación de cribado de tumores urológicos, sólo 7 se realizaron las exploraciones pautadas en alguna ocasión. En ninguna de las exploraciones de cribado de los tumores urológicos se señalaron anomalías.

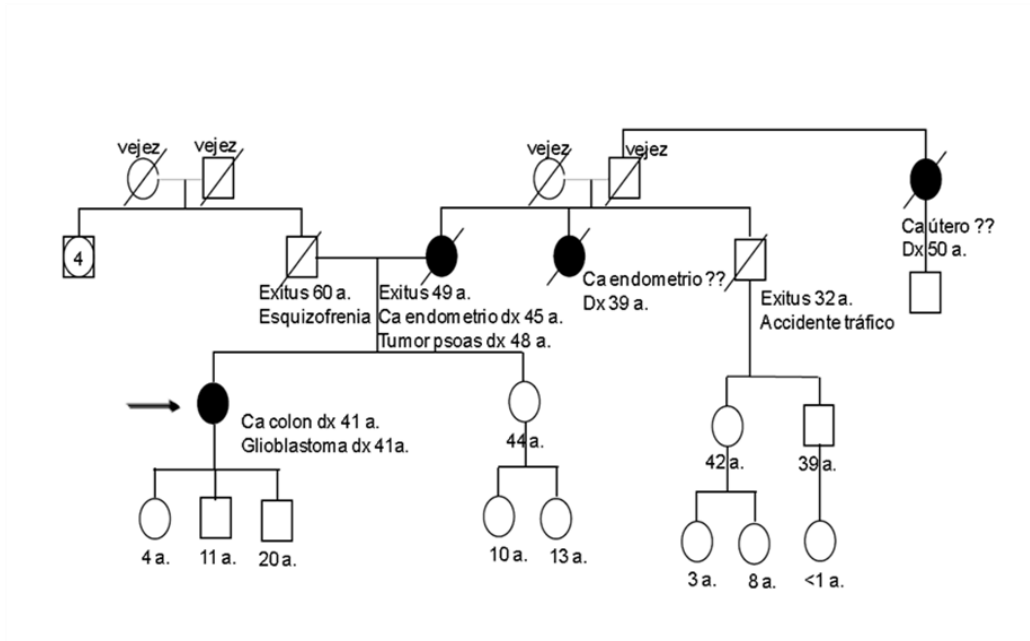
Durante el periodo de seguimiento del cribado hubo un diagnóstico de cáncer de pelvis renal. Fue un hallazgo incidental en una tomografía axial computerizada (TAC) que se hizo en una revisión de su tumor previo (cáncer de endometrio estadio IVA). Se trataba de una mujer de 51 años, con fuerte carga familiar de cáncer (criterios de Ámsterdam II), en la que se identificó una gran delección (exones 6 al 10) del gen *MSH2* por la técnica de MLPA.

### 9.4. Impacto de las cirugías profilácticas

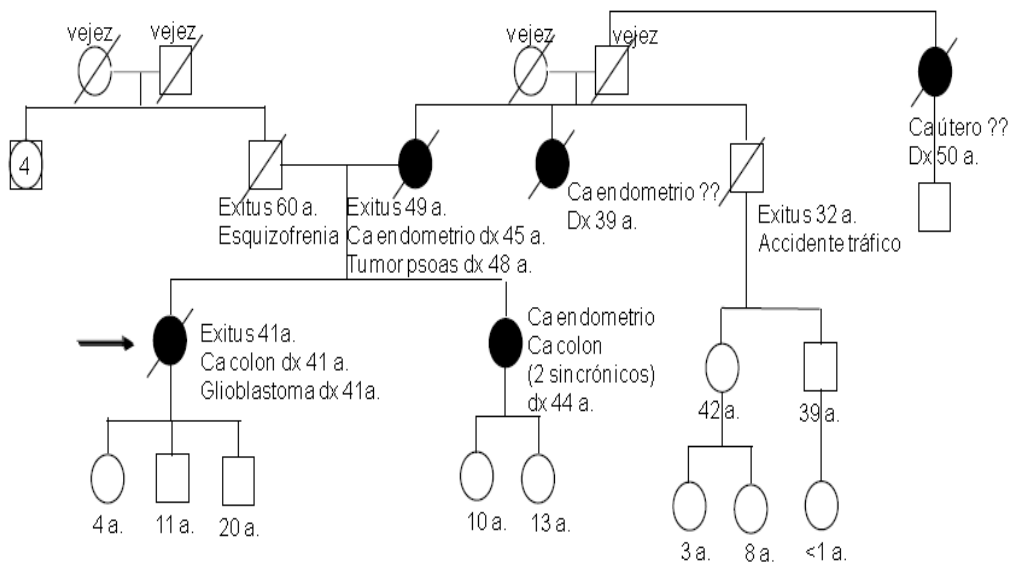
Durante el periodo de seguimiento solo se realizó una colectomía y una histerectomía y salpingo-ooforectomía profilácticas, ambos procedimientos, en la misma paciente y en una misma intervención. Se trataba de una mujer de 44 años con una fuerte carga familiar (criterios de Ámsterdam II) que acudió a la Unidad de Consejo Genético remitida desde el servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de San Juan de Alicante. Su madre había fallecido de un cáncer de endometrio a los 45 años y su hermana se diagnosticó de un

tumor cerebral y de un cáncer de colon a los 41 años. Las figuras 90 y 91 muestran el árbol familiar antes y después del cribado.

**Figura 90. Árbol familiar antes del cribado.**



**Figura 91. Árbol familiar después del cribado.**

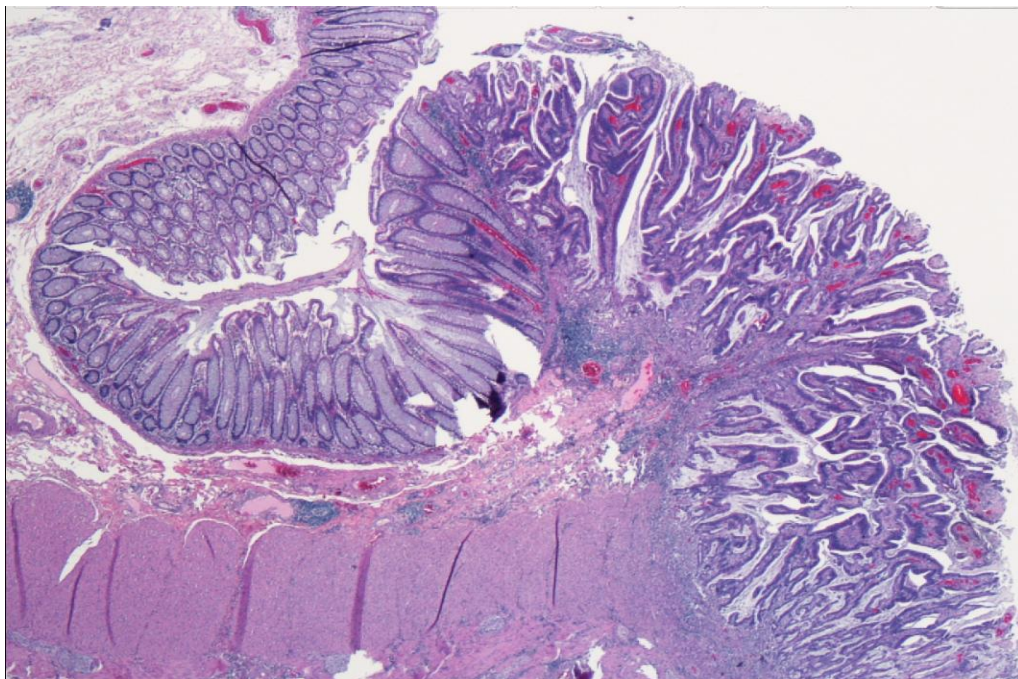


Tras recibir el asesoramiento adecuado y previa firma del consentimiento informado, se inició el estudio genético en su hermana (que se seleccionó inicialmente como caso índice de la familia). A la espera de los resultados de los estudios moleculares, se recomendó la realización de las pruebas de cribado de cáncer colorrectal y ginecológico. La consultante nunca se había realizado previamente ninguna exploración de cribado.

En la primera colonoscopia de cribado que se practicó se detectaron dos CCR sincrónicos, por lo que se programó para cirugía. Tras el asesoramiento oportuno por un equipo multidisciplinar (médico y psicólogo de la Unidad Consejo Genético y gastroenterólogos, ginecólogos y cirujanos de su hospital de referencia), la paciente decidió realizarse una colectomía subtotal y una histerectomía y salpingo-ooforectomía.

La mujer fue finalmente diagnosticada de dos CCR sincrónicos, pT1 N0 M0 y pT2 N0 M0, ambos con histologías sugestivas de inestabilidad de microsatélites, con predominio mucinoso e infiltración por linfocitos peritumorales. Véase la figura 92.

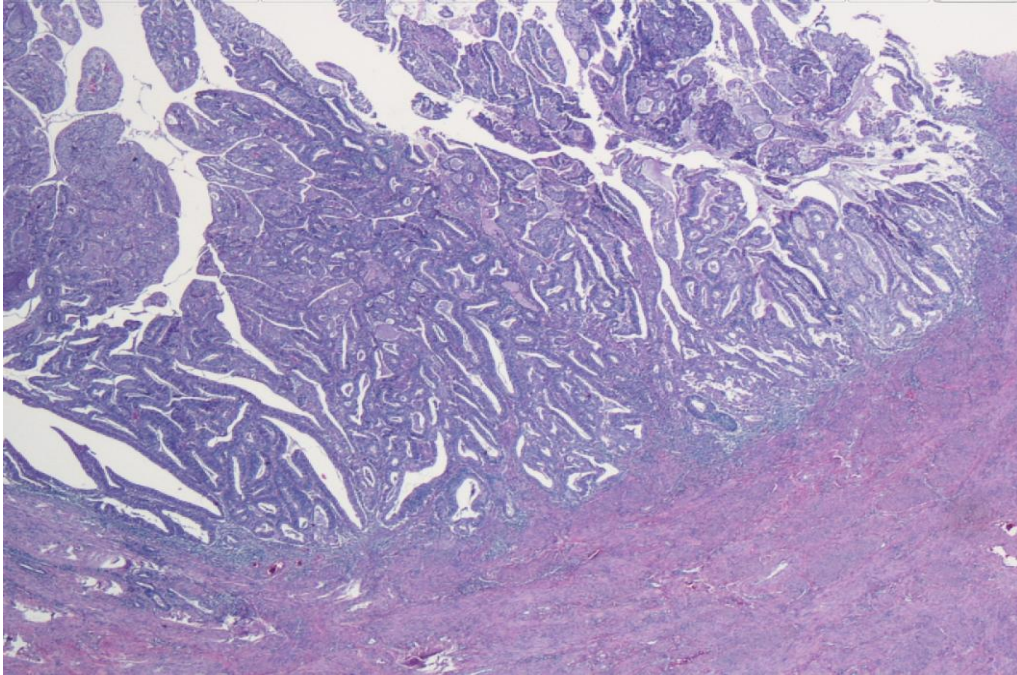
**Figura 92. Biopsia de cáncer colorrectal proximal. Tinción con hematoxilina-eosina.**





Por otra parte, la pieza de histerectomía reveló la presencia de un cáncer de endometrio pT1 N0. Véase la figura 93.

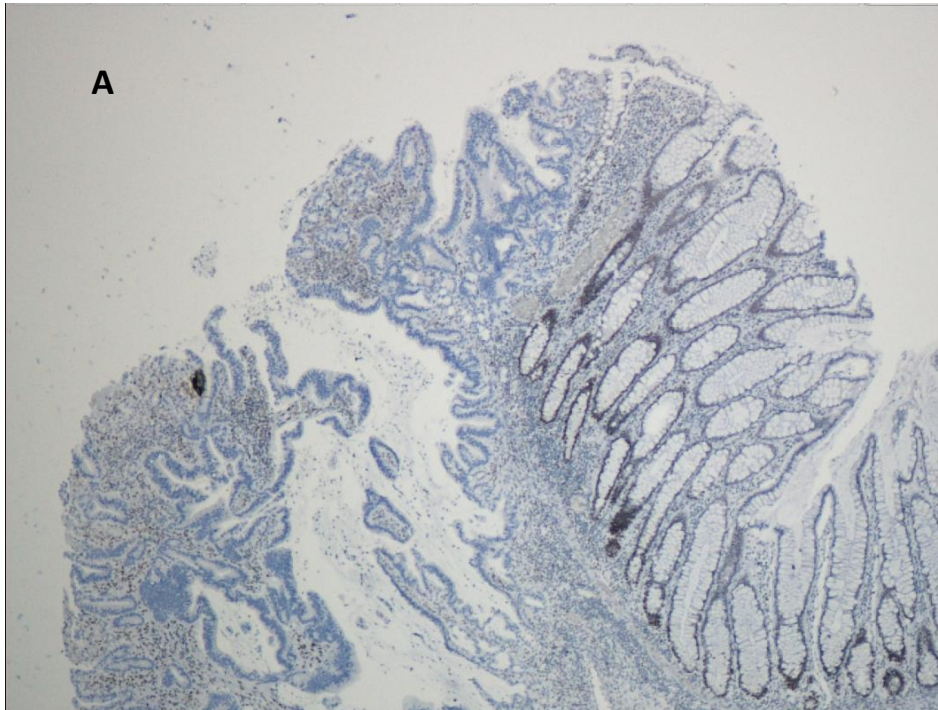
**Figura 93. Cáncer de endometrio. Tinción de hematoxilina-eosina.**



Tanto en ella, como en su hermana, el CCR presentaba inestabilidad de microsatélites y todos los tumores tenían pérdida de expresión de MSH2 por inmunohistoquímica. El estudio de mutaciones puntuales no demostró ninguna mutación en los genes MLH1, MSH2 y MSH6. Finalmente, se detectó una gran delección de los exones 1 al 3 del gen *MSH2* por la técnica de MLPA. Las figuras 94-97 muestran los estudios moleculares realizados.



**Figura 96A. Cáncer colorrectal. Pérdida de expresión de la proteína MSH2 por inmunohistoquímica.**



**Figura 96B. Cáncer colorrectal. Pérdida de expresión de la proteína MSH2 por inmunohistoquímica.**

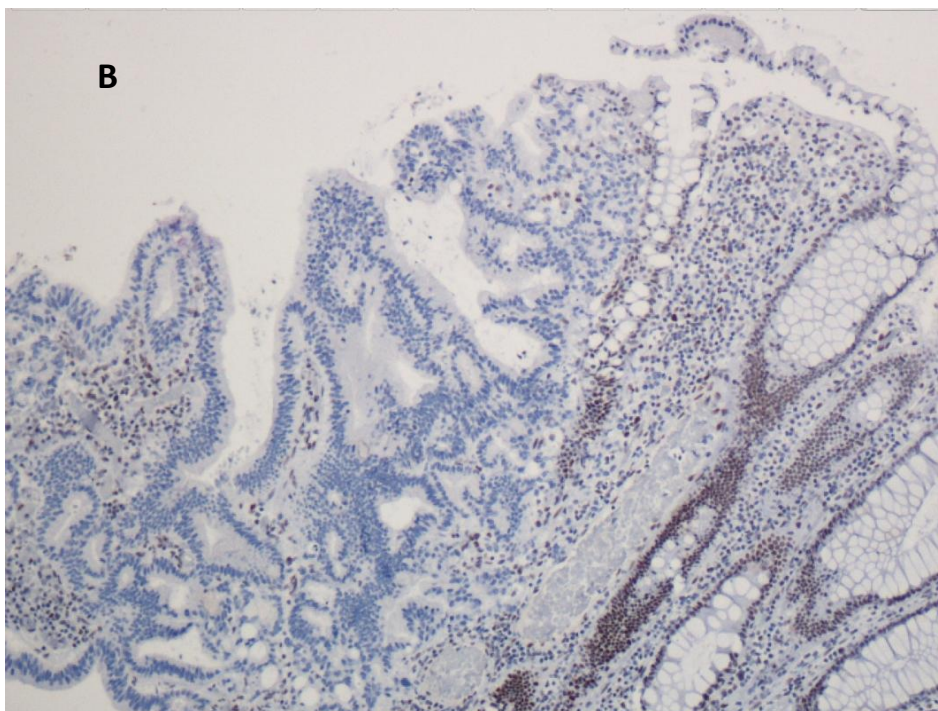


Figura 97. Cáncer de endometrio. Pérdida de expresión de la proteína MSH6 por inmunohistoquímica.

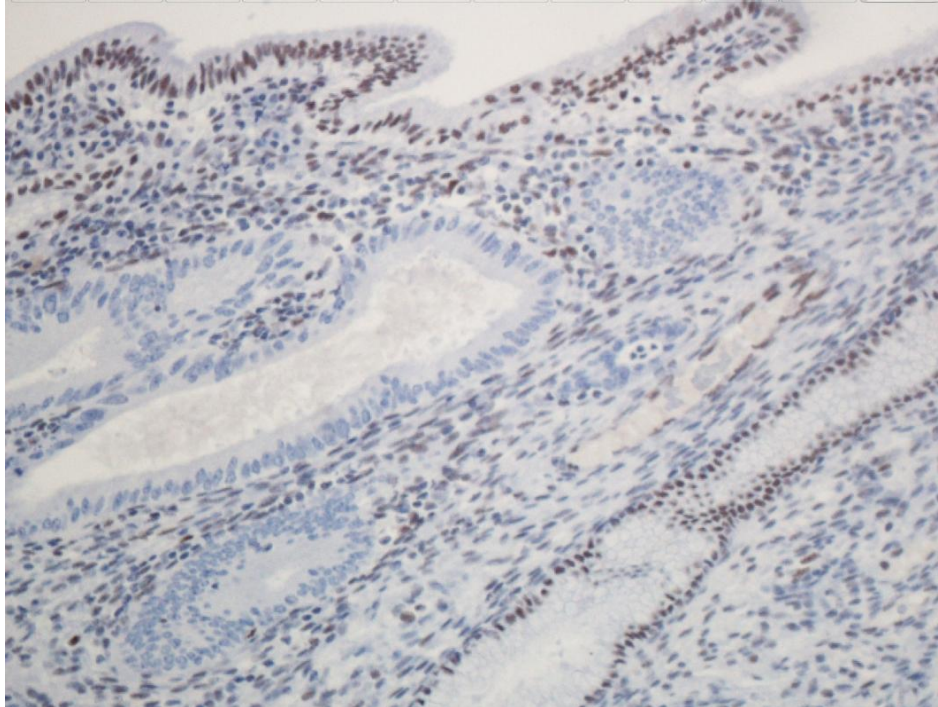
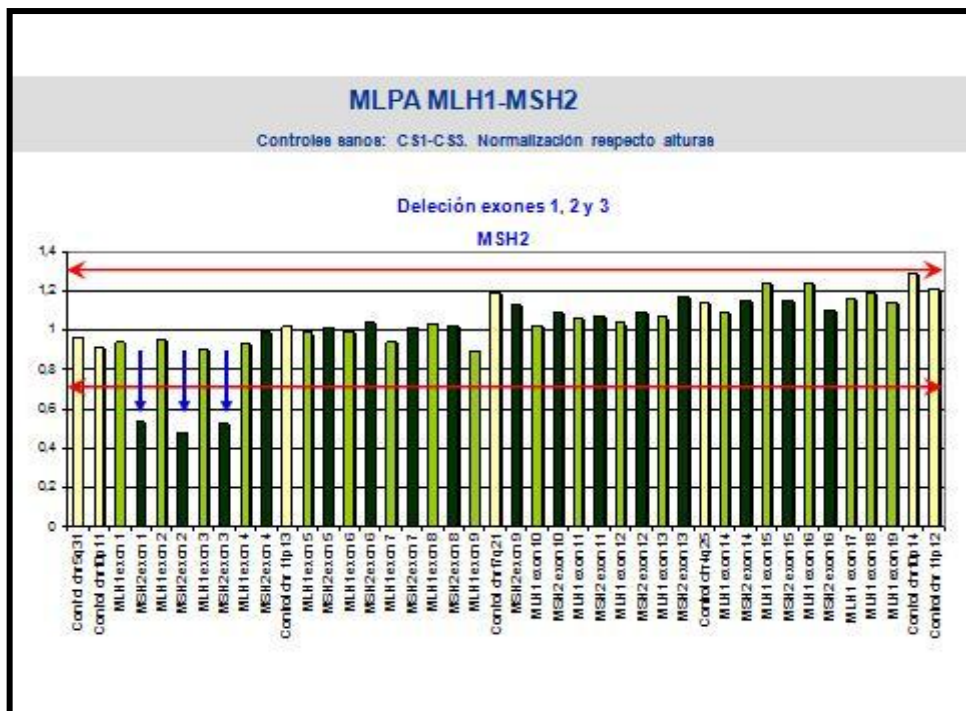


Figura 98. Estudio de grandes deleciones por MLPA. Deleción exones 1-3 del gen *MSH2*.



## **DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

---

### 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS INDIVIDUOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE CCHNP

---

#### 1.1. Incidencia, prevalencia y criterios clínicos

---

El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch es el síndrome hereditario de cáncer colorrectal (CCR) más frecuente. Ocasiona aproximadamente el 2-3% de los casos de CCR<sup>1</sup>, y se asocia a mutaciones en los genes reparadores de errores de apareamiento de bases del ADN (MMR), principalmente *MLH1* y *MSH2*, pero también *MSH6*, y raramente, *PMS2*. En las familias con CCHNP, los individuos tienen un incremento del riesgo de desarrollar CCR, a menudo a una edad precoz. Los miembros de las familias también tienen mayor riesgo de otros cánceres, incluidos los de endometrio, ovarios, estómago, intestino delgado, tracto urinario, cerebro, y glándulas sebáceas. La estrategia habitual para identificar a los individuos con riesgo de síndrome de Lynch incluye el cumplimiento de los criterios clínicos tales como los de Ámsterdam o las guías de Bethesda revisadas<sup>51</sup>, seguido de estudios moleculares (inestabilidad de microsatélites y detección por inmunohistoquímica de la pérdida de expresión proteica) para detectar una deficiencia del sistema MMR en los tumores<sup>2</sup>.

La mayor parte de la información referente al CCHNP procede de países centroeuropeos y nórdicos o de Estados Unidos, lo cual, al tratarse de una enfermedad hereditaria, limita la traducción directa a otros ámbitos geográficos. En España los datos existentes proceden de series de individuos de riesgo alto con un tamaño muestral escaso<sup>95-98</sup> y del proyecto EPICOLON<sup>49,99</sup>, que se trata de un estudio epidemiológico, prospectivo y multicéntrico de base poblacional, y en el que participaron más de 25 hospitales distribuidos por toda la geografía española. En este proyecto, desde noviembre de 2000 hasta octubre de 2001, se registraron cerca de 2.000 pacientes afectados de CCR, de los cuales se recogió una detallada historia personal y familiar centrada en los antecedentes neoplásicos, así como muestras de tejido

tumoral y no tumoral de la mayoría de ellos. En este estudio se constató que un 2,5% de los pacientes afectados de CCR cumplían los criterios de Amsterdam II. Esta cifra era discretamente inferior a la señalada en países americanos<sup>50,100</sup> y europeos<sup>1,101</sup>, a excepción de Italia<sup>102</sup>. Además, cerca del 20% de los pacientes con CCR cumplían alguno de los criterios de Bethesda<sup>99</sup>.

A finales de los años 90, se comenzaron a implantar las primeras Unidades de Consejo Genético en Cáncer (UCGC) en nuestro país, y su desarrollo ha sido heterogéneo<sup>103</sup>. La Unidad de Consejo Genético en Cáncer (UCGC) del Hospital General Universitario (HGU) de Elche se creó dentro de un Programa Comunitario para ofrecer asesoramiento y estudio genético, si procedía, a un sector de la población de la Comunidad Valenciana, en concreto a la provincia de Alicante, en el contexto de una cobertura sanitaria universal. La población que se atiende en la UCGC del HGU de Elche deriva de los médicos de atención primaria y especializada de los correspondientes departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana en base a criterios clínicos de sospecha, que se comprueban tras la recepción del individuo en la UCGC; de esta forma, se selecciona a la población de alto riesgo de un síndrome hereditario de cáncer determinado.

En el presente trabajo se incluyeron los individuos valorados en la UCGC del HGU Elche que tenían un diagnóstico clínico de sospecha de CCHNP, es decir, que cumplían criterios de Ámsterdam I/II o alguno de los criterios de Bethesda revisados. En total fueron 258 individuos, 146 de los cuales cumplían criterios de Ámsterdam I/II y el resto de Bethesda. De los 112 individuos que cumplían alguno de los criterios de Bethesda, la mayoría fueron remitidos a la Unidad por presentar una alta carga familiar de cáncer, criterios de Bethesda 4 y 5 (paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años; y paciente con CCR con dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad).

Los individuos con sospecha de CCHNP valorados en la UCGC del HGU de Elche parecían seguir una distribución similar a los estudiados en otras UCGC de nuestro país. La mayoría fueron remitidos por cumplir criterios de Ámsterdam, o por una agregación importante de cáncer en la familia, (aunque no se llegaran a cumplir todos los criterios de Ámsterdam), o por tener CCR a una edad inusualmente temprana o varios tumores sincrónicos o metacrónicos relacionados con el síndrome. T. Caldés y sus colaboradores, en un artículo sobre la prevalencia de mutaciones germinales en los genes *MLH1* y *MSH2* en familias españolas<sup>95</sup> mostraron la experiencia de la UCGC del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Las familias se seleccionaron para el estudio genético en dicha UCGC según los criterios de Ámsterdam I/II y de Bethesda. Los 144 individuos que se incluyeron en este estudio pertenecían a 42 familias, de las cuales 30 cumplían criterios de Ámsterdam I/II y 12 cumplían alguno de los criterios de Bethesda, concretamente los criterios 2, 3 y 4 (presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad; CCR con inestabilidad de microsatélites [IMS] alta en un paciente de con menos de 60 años de edad; paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años). Otro estudio sobre el análisis de mutaciones en los genes *MLH1* y *MSH2* en los individuos estudiados en la UCGC del Hospital San Pablo de Barcelona<sup>97</sup>, incluyó a 32 familias; 11 de las cuales cumplían criterios de Ámsterdam y las 21 restantes cumplían alguno de estos criterios pero no todos: a 11 les faltaba un criterio y a 10 les faltaban dos criterios.

## 1.2. Características epidemiológicas

La mediana de edad de los individuos atendidos con sospecha clínica de CCHNP fue de 50 años, 189 individuos (73%) tenían menos de 60 años. La mayoría eran mujeres (57%). Ciento ochenta y siete individuos (72,5%) no tenían ningún tipo de estudios o sólo estudios primarios. En el momento de la primera consulta en la UCGC, 163 individuos (63%) eran trabajadores



activos; 43 individuos (17%) estaban desempleados, jubilados o en situación de baja laboral; 45 personas (17%) se dedicaban a las labores del hogar; y 7 (3%) eran estudiantes.

La edad de los individuos de esta serie, con menos de 60 años en la mayoría de los casos, fue acorde con el síndrome estudiado, que se caracteriza por el diagnóstico de CCR u otros cánceres relacionados a una edad temprana, habitualmente por debajo de los 50 años<sup>30</sup>. En cuanto al resto de parámetros, el nivel de estudios y la situación laboral reflejaron las características del área geográfica en la que se realizó el estudio. Como se señaló previamente, en la UCGC del HGU de Elche se ofrece cobertura sanitaria a un área de la Comunidad Valenciana preferentemente industrial, donde gran parte de la población se dedica a los sectores secundario y terciario.

La mayoría de las consultas generadas en la Unidad de Consejo Genético fueron de familiares de casos índices (65 de 70 individuos). El departamento de Salud de la Comunidad Valenciana que más consultó fue el número 20, correspondiente al Hospital General Universitario de Elche.

Muchos de los pacientes afectados de cáncer procedían de los servicios de Oncología Médica y Digestivo, donde tal vez se encuentren médicos más sensibilizados con el síndrome de Lynch, o que hagan una anamnesis más detallada en cuanto a antecedentes familiares y otros datos destacables. No disponemos de datos de otras series a este respecto.

El Departamento 20 de Salud de la Comunidad Valenciana, en el que se ubica la UCGC, fue el que más individuos remitió a esta Unidad con sospecha clínica de CCHNP por los criterios de Ámsterdam o de Bethesda. Tal vez los médicos de atención primaria y especializada de este Departamento tuvieran mayor información sobre las tareas de la UCGC, y en concreto, sobre el síndrome de Lynch. Igualmente, pudiera tratarse de una mayor facilidad administrativa o un mayor conocimiento de los trámites o vías de acceso de pacientes.

### 1.3. Características clínico-patológicas

---

El riesgo de desarrollar CCR a lo largo de la vida en portadores de un defecto de reparación de errores de apareamiento de bases del ADN varía entre un 30% y 80%. Desafortunadamente, el riesgo exacto de desarrollar CCR se desconoce, debido a que casi todos los informes sobre el riesgo están sesgados, al haber sido seleccionadas dichas familias considerando el agrupamiento de CCR. El riesgo registrado de desarrollar cáncer de endometrio está entre un 30% y un 60%. El riesgo de padecer otros cánceres asociados con el síndrome de Lynch es inferior, a un 10-15%<sup>29,30,34,75104,105</sup>.

La mayoría de los individuos con cáncer en nuestra serie, presentaban CCR (110 de 146, 76%). El 14,38% tenía cáncer de endometrio y un 4,8% cáncer de estómago. Un número escaso de pacientes tenían cáncer de vías urinarias y/o tumores cerebrales. El patrón del lugar de aparición del cáncer en los pacientes con síndrome de Lynch ha ido cambiando a lo largo del tiempo. En la primera familia que se describió por Warthin al inicio del siglo veinte, los cánceres más frecuentes fueron los gástricos y de endometrio, mientras que en las generaciones de dicha familia que fueron descritas por Lynch en 1971, el tumor más frecuente fue el cáncer colorrectal<sup>106,107</sup>. La variación del patrón de cáncer a lo largo de los años, refleja las variaciones de la incidencia de cánceres en la población durante el mismo periodo de tiempo. También, diferencias actuales en la expresión del síndrome de Lynch entre familias de países occidentales comparadas con familias del Lejano Oriente, reflejan la evolución de la incidencia de cánceres en las poblaciones respectivas<sup>108</sup>. Estas observaciones sugieren que, incluso en individuos portadores de una mutación hereditaria, los factores medioambientales desempeñan un papel importante en la carcinogénesis.

Veinticuatro pacientes (9%) de los atendidos en la UCGC de Elche con sospecha clínica de CCPHNP tenían dos o más tumores. De estos 24 pacientes, 9 (37,5%) presentaban dos o más CCR sincrónicos o metacrónicos. Asimismo, la asociación de cáncer de colon y endometrio

también fue frecuente en las mujeres; 5 de 14 mujeres con dos o más tumores (35,7%) asociaban uno o más CCR y cáncer de endometrio.

Uno de los rasgos característicos del CCHNP es la aparición de tumores múltiples en un paciente. Aproximadamente el 7-10% de los miembros de las familias con este síndrome tienen diagnosticado más de un tumor. En una serie de 477 pacientes con CCR en familias con una mutación conocida, el 18% padecía un cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico. Al planificar las estrategias terapéuticas y de seguimiento de estos sujetos, se debería considerar el incremento en el riesgo de desarrollar CCR después del diagnóstico de un CCR primario<sup>85</sup>. Algunos autores han sugerido un riesgo de CCR metacrónico del 20-40% tras la cirugía del primer CCR si ésta no era una colectomía subtotal<sup>109</sup>. Igualmente, la agrupación de más de un tumor relacionado con el síndrome (CCR y cáncer de endometrio) en un mismo individuo aumenta la sospecha del síndrome. En pacientes con una combinación de CCR y un cáncer relacionado con el síndrome de Lynch, la inestabilidad de microsatélites se detectó en casi el 50% de los casos y en hasta el 20%, se encontró un defecto subyacente en los genes reparadores de errores de apareamiento de bases del ADN (genes MMR)<sup>110</sup>.

Por otra parte, la secuencia adenoma-carcinoma también parece ser de aplicación al síndrome de Lynch, aunque se encuentra acelerada y dura menos de 3 años. Un estudio reciente mostró que los portadores de mutación en los genes MMR desarrollaban adenomas con más frecuencia que los controles<sup>24</sup>. Se detectó que los adenomas en los portadores eran de mayor tamaño y una proporción más significativa mostró características histológicas asociadas con un alto riesgo de degeneración maligna, tales como un alto índice de displasia y la presencia de una arquitectura vellosa más extendida, además suelen ser planos y más grandes<sup>111</sup>. En su mayoría, los adenomas y carcinomas del síndrome de Lynch están situados en el colon proximal. Los portadores sometidos a vigilancia, desarrollan su primer adenoma a una edad media de 43 años y el CCR a los 46 años<sup>112</sup>.

En nuestro caso, treinta y siete individuos con sospecha clínica de CCHNP habían tenido adenomas colónicos (14,34% de los 258 individuos estudiados); el número mediano de pólipos adenomatosos en estos individuos fue de 7,62 (rango = 1-37). La edad de diagnóstico de los adenomas algo superior a la de otras series (media 52 años; desviación típica: 14,50; rango = 26-85 años).

Los CCR en el síndrome de Lynch difieren de los esporádicos en la localización, histología e historia natural. Algunos de ellos presentan intenso infiltrado linfocitario, suelen ser pobremente diferenciados, y son mucinosos con más frecuencia que los esporádicos<sup>113</sup>. A pesar de la agresividad aparente de las características histológicas, las tasas de supervivencia global a los 5 años en los miembros de familias afectadas son mejores que las encontradas en tumores esporádicos<sup>25,114</sup>.

La media de edad de los pacientes con CCR que consultaron en nuestra Unidad por sospecha de síndrome de Lynch era de 52,21 años (rango= 23,12-85,54 años). La mayoría tenía un tumor en ciego o colon ascendente (31%), lo que concuerda con las observaciones de otros autores. Sin embargo, sólo en 20 casos (18,2%) había reacción linfocitaria tipo Crohn, diferenciación mucinosa, células en anillo de sello o se trataba de un tumor medular.

Se ha descrito que las características histológicas de los CCR podrían predecir la existencia de inestabilidad de microsatélites (IMS) y favorecer el diagnóstico del síndrome de Lynch. En un estudio de 1098 muestras de CCR diagnosticados en personas menores de 60 años se realizó la IMS y los resultados se correlacionaron con las características patológicas, localización y edad al diagnóstico<sup>113</sup>. El 15% de los tumores (162) tenía IMS-alta. La infiltración por linfocitos intratumorales, la localización proximal, la histología mucinosa, la pobre diferenciación, la reacción tipo Crohn y la edad de diagnóstico antes de 50 años eran factores predictivos de IMS, por lo que se podría afirmar que las características histológicas orientan al diagnóstico del síndrome de Lynch. Las investigaciones actuales se dirigen a realizar modelos predictivos que combinen las características clínico-patológicas para detectar IMS<sup>113,115,116</sup>. Sin

embargo, para identificar estas particularidades histológicas en los CCR, la experiencia del patólogo resulta muy importante.

En nuestra serie no se tuvieron en cuenta las características clínicas ni patológicas de sospecha de síndrome de Lynch para planificar el manejo terapéutico. Pocos pacientes se trataron con colectomía (12 de 110) por el riesgo de un segundo tumor primario colorrectal, y para la decisión del tratamiento adyuvante no se consideró la histología sospechosa de IMS o el resultado de este análisis. De los 61 pacientes con CCR estadio II-III, 55 (90%) recibieron quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo (5-FU) u otras fluoropirimidinas.

Como se ha comentado previamente, existe un riesgo aumentado de tumores cólicos sincrónicos o metacrónicos. En un estudio reciente, se comparó la expectativa de vida de los pacientes a los que se les realizaba colectomía subtotal o parcial tras detectar un CCR durante el cribado<sup>85</sup>. A los 10 años el riesgo de CCR tras la colectomía subtotal fue del 4% y con hemicolectomía del 16%. Se comparó la ganancia en la expectativa de vida de los pacientes con CCR estadio A de Dukes para distintas edades (27, 47 y 67 años) en función al tipo de cirugía del primer CCR (colectomía subtotal o hemicolectomía). En los pacientes de mayor edad no hubo ganancia apreciable en la expectativa de vida en función del tipo de cirugía, por lo que la hemicolectomía se consideró adecuada; mientras que los pacientes más jóvenes podrían ser los que más se beneficiarían de cirugías más amplias. En este estudio no se valoró la calidad de vida tras la cirugía.

Los pacientes con tumores con IMS alta son más resistentes a la quimioterapia basada en 5-fluorouracilo (5-FU); estos pacientes se benefician menos de un tratamiento adyuvante basado en 5-FU<sup>117</sup>.

La edad de diagnóstico de cáncer de endometrio en las mujeres con síndrome de Lynch suele ser los 50 años, aproximadamente 10 años antes que en la población general. El subtipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma endometrioide. Éste fue el subtipo más frecuente entre las mujeres con sospecha del síndrome que consultaron en nuestra Unidad y

su media de edad fue de 54,24 años (rango= 40,79-69,45 años). En los tumores de endometrio es más raro detectar características histopatológicas que sugieran un defecto en la reparación del ADN, como diferenciación mucinosa, patrón de crecimiento sólido-cribiforme, alto grado y necrosis<sup>65</sup>.

#### 1.4. Características de la historia familiar

El árbol genealógico es la herramienta básica para identificar a las familias con síndromes hereditarios de cáncer. La historia familiar recogida en el árbol deberá constar de los miembros de, al menos, 3 generaciones, el registro de sus edades actuales y de los fallecimientos, así como los datos de los tumores (edad de aparición, histología, bilateralidad, tratamiento), la confirmación con documentación médica de los diagnósticos y el lugar de procedencia de la familia.

Los 258 individuos incluidos en este estudio pertenecían a 141 familias diferentes. Los árboles genealógicos recogidos eran grandes (con una mediana de cinco familiares de primer grado y nueve de segundo grado) y se encontraban bien documentados.

Todas las familias cumplían algún criterio clínico del síndrome de Lynch, bien Ámsterdam I/II (48) o bien alguno de los criterios modificados de Bethesda (93). De estos últimos, el criterio por el que más se remitió a la UCGC de Elche fue por el quinto (“CCR diagnosticado en un paciente con dos o más familiares de primer o segundo grado con tumores relacionados con CCHNP, independientemente de la edad”). En la mayoría de las familias había un caso de CCR y uno o más familiares de primer o segundo grado con CCR u otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch. Por otra parte, en muchos casos, por el árbol genealógico, se pudo deducir si la transmisión era vía materna o paterna, sin embargo, en la mayoría de los progenitores de los casos índice no se realizó el estudio genético.

#### 1.5. Características moleculares y genéticas

Actualmente, los criterios de Ámsterdam I/II y los de Bethesda modificados se utilizan para seleccionar a los pacientes candidatos a los estudios moleculares y/o el análisis de

inmunohistoquímica (IHQ) del tumor, y en los individuos con inestabilidad de microsatélites (IMS) o pérdida de expresión de los genes reparadores del ADN (genes MMR) se ofrece el estudio de mutaciones<sup>51</sup>.

Hasta hace relativamente poco tiempo, se efectuaba el análisis genético en las familias con criterios de Ámsterdam I/II sin realizar un cribado previo con la IMS y la IHQ. Sin embargo, la probabilidad de encontrar una mutación en los pacientes con criterios de Ámsterdam oscila entre el 45-65%<sup>118</sup>. Además, en una proporción importante de familias que cumplen estos criterios o que tienen una historia importante de CCR no es posible identificar la mutación causal<sup>42,97</sup>. La baja sensibilidad de los criterios de Ámsterdam llevó a establecer los criterios de Bethesda, que se modificaron en 2004, y que fueron desarrollados para identificar a pacientes con alta probabilidad de padecer CCHNP en los que estaría indicado realizar el estudio de IMS. Es importante resaltar que los criterios de Bethesda no son diagnósticos de CCHNP (cuyo diagnóstico se apoya en los de Ámsterdam), pero son apropiados para seleccionar a los individuos candidatos para el estudio molecular y/o de IHQ, y conseguir aumentar el rendimiento del análisis genético (nivel de evidencia II)<sup>52</sup>.

En nuestra serie de individuos que pertenecían a familias con criterios de Ámsterdam I/II o Bethesda modificados, el análisis de IMS se realizó en 121 individuos, siendo alta sólo en 23 de los casos (19%). El análisis de la expresión de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* por IHQ se realizó en 110 tumores, de los cuales 30 (27,27%) tenían pérdida de expresión de, al menos, un gen *MMR*. El análisis de la IMS y la IHQ de las 3 proteínas se realizó en 104 individuos, de los cuales, 18 (17,3%) presentaban IMS alta y 24 (23,98%) tenían pérdida de expresión de alguna de las proteínas estudiadas. Hubo 15 pacientes (14,42%) cuyos tumores tenían inestabilidad y pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras.

De los 81 estudios de IMS que se realizaron en individuos con criterios de Bethesda, 13 (16%) tenían inestabilidad. Sólo se realizó la IHQ de las proteínas reparadoras en 74 de estos individuos, siendo el resultado anormal en 15 de ellos (20,27%). Cabe destacar, que sólo se

encontró inestabilidad alta en tumores pertenecientes a pacientes que cumplían los 3 últimos criterios de Bethesda, especialmente en los individuos que cumplían los criterios 3 y 5, que era los criterios que estaban presentes en 12 de los 13 pacientes con tumores inestables (92,30%). En un estudio con datos del registro alemán, se incluyeron 164 individuos con CCR o tumores relacionados con CCHNP. De los 92 pacientes con criterios de Bethesda, 27 (29,35%) tenían tumores inestables. Los criterios de Bethesda 1, 3 y 4 identificaban al 89% de los tumores con inestabilidad alta en esta publicación<sup>47</sup>.

De entre los 36 individuos que eran casos índice de familias que cumplían criterios de Ámsterdam, a 4 no se les realizó el estudio de IMS por no disponer de muestra tumoral y se procedió directamente al estudio genético. En los 32 casos en los que se analizó la inestabilidad, 24 (75%) tuvieron un resultado normal, mientras que en 8 (25%) existía inestabilidad. En este mismo grupo de casos índice con criterios de Ámsterdam (n = 36), se realizó el estudio de las proteínas MMR por IHQ a 29 individuos, en los que 13 (44,83%) tuvieron pérdida de la expresión de alguna proteína. De entre los 7 casos a los que no se les hizo el estudio de IHQ, a 4 se les analizó la IMS en sangre porque no se disponía de tejido y 3 se sometieron directamente al estudio genético. En 12 (42,86%) de los individuos (n =28) que se estudiaron tanto para IMS como para IHQ, alguna de las pruebas estaba alterada. Los resultados de la IMS en el presente estudio fueron inferiores a los publicados en otras series, sin embargo al combinarlos con los de la IHQ, se asemejaban a los de la literatura, que sugieren que entre el 40-50% de los individuos de familias con criterios de Ámsterdam tienen algún defecto del sistema MMR<sup>119</sup>.

La pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras podría indicar la presencia de mutaciones en el gen que codifica para dicha proteína, lo que permite orientar la búsqueda de mutaciones y se recomienda su uso<sup>51</sup>.

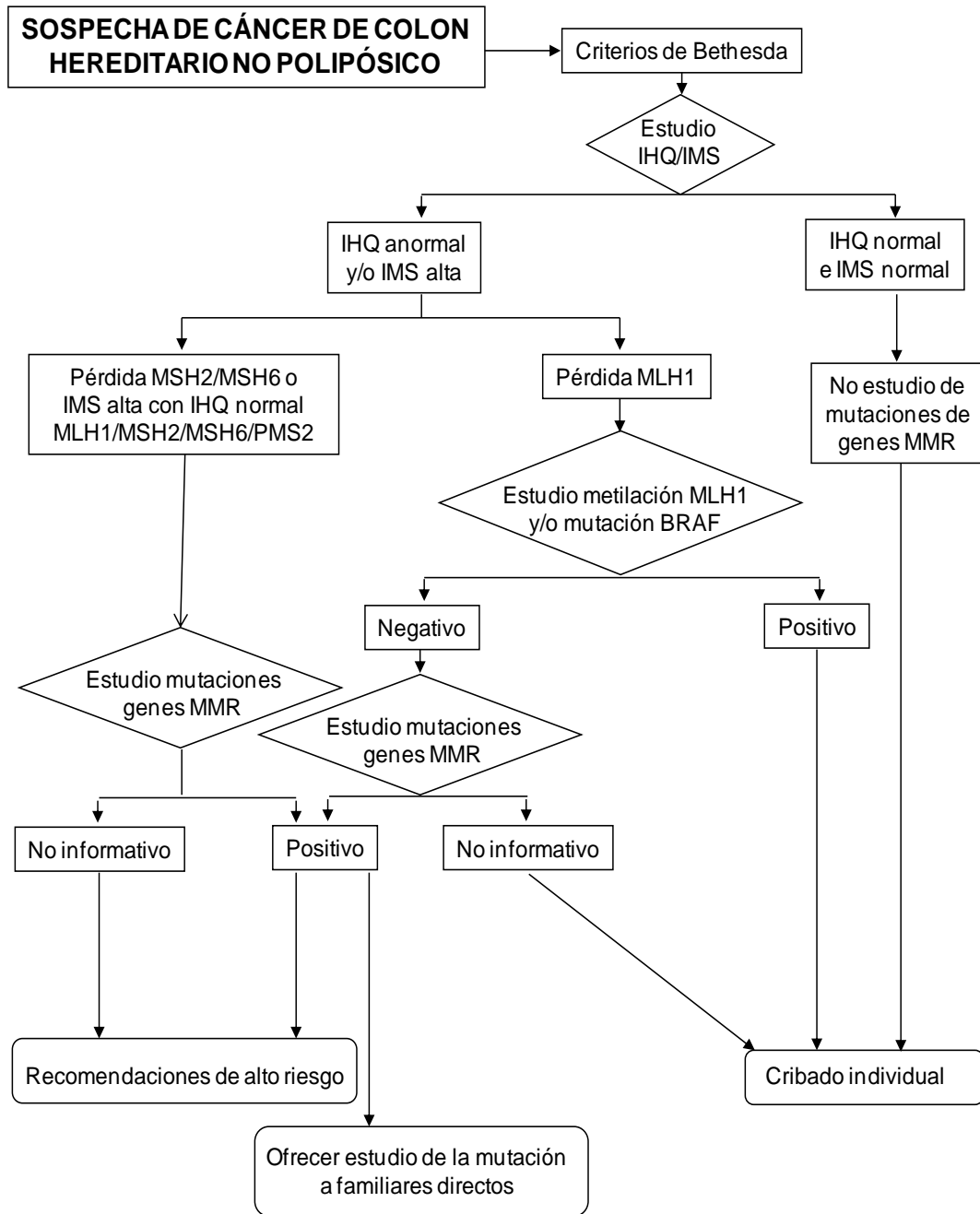
Sin embargo, al igual que los criterios clínicos, ni el análisis de la IMS ni el de la IHQ son totalmente específicos del síndrome de Lynch. La mutación V600E del gen *BRAF* se presenta en



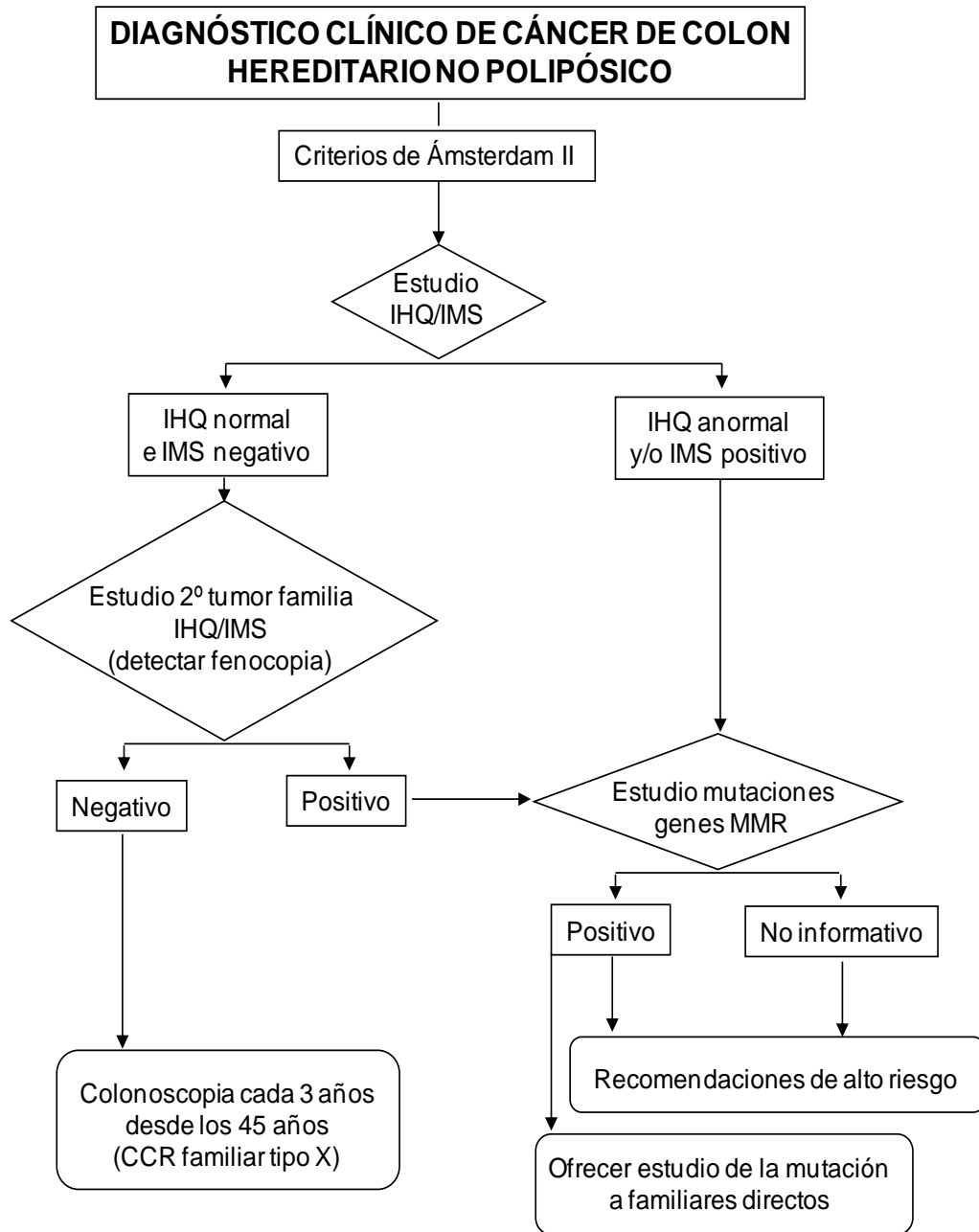
el cáncer esporádico exclusivamente asociada a IMS<sup>120</sup>. Así mismo, la pérdida de expresión de MLH1 por IHQ puede deberse a la hipermetilación del promotor de *MLH1*, que es característica de los cánceres esporádicos con IMS<sup>121</sup>. Por ello, en el caso de que se haya detectado una pérdida de expresión de MLH1 por IHQ, y antes de proceder al rastreo de mutaciones en dicho gen, conviene descartar la presencia de la mutación V600E de *BRAF*, así como la metilación del promotor del gen *MLH1*.

En el presente estudio hubo 6 casos de IMS alta y pérdida de expresión de MLH1. Sólo en uno de estos casos las alteraciones moleculares y de la IHQ de MLH1 se debieron a una gran deleción del gen *MSH2* (exones 6-10), la cual provocaba pérdida de la expresión de MLH1, MSH2 y MSH6. En el resto de los casos de IMS alta y pérdida de expresión de MLH1, no se identificó ninguna mutación patogénica. No se incluyeron datos del análisis de la mutación V600E de *BRAF* ni de la metilación del promotor de *MLH1* porque al comienzo de este estudio no estaba prevista su realización. Actualmente, las Unidades de Consejo Genético de la Comunidad Valenciana han modificado su algoritmo de actuación para incorporar estas determinaciones<sup>122</sup>. Véase las figuras 1 y 2.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico genético y seguimiento de individuos con criterios de Bethesda.



**Figura 2. Algoritmo de diagnóstico genético y seguimiento de los individuos pertenecientes a familias con criterios de Ámsterdam.**



Como ya se ha mencionado, el síndrome de Lynch se define por una agrupación familiar de determinados cánceres causada por mutaciones en los genes *MMR*. Los pacientes con agrupación familiar de cánceres relacionados con CCHNP pero sin mutación, parecen tener diferentes formas de herencia (por ejemplo, cánceres causados por mutaciones en el gen

*MYH*)<sup>123</sup> o podrían deberse a mutaciones en otros genes desconocidos, o tratarse de resultados falsos negativos de los estudios. Estas distinciones son importantes para identificar a subgrupos con un riesgo variable de cáncer. Estudios recientes han sugerido que familias que cumplen criterios de *Ámsterdam*, pero sin una alteración detectable en el sistema MMR, podrían tener menor riesgo de cáncer en comparación con las que se deben a una mutación conocida en los genes reparadores. Aproximadamente el 40% de las familias que cumplen criterios de *Ámsterdam I*, tienen CCR con IMS negativa y expresión normal de las proteínas MMR por IHQ. La agrupación familiar de CCR no parece deberse a defectos de la reparación del ADN como en el caso del síndrome de Lynch, sino que podría obedecer a otras alteraciones genéticas no identificadas por el momento. Estas familias se caracterizan porque la edad de diagnóstico del CCR suele ser más avanzada que en el síndrome de Lynch, el riesgo de CCR es 2,3 veces mayor que el de la población general y no tienen tumores múltiples ni presentan neoplasias extracolónicas. Se han denominado familias con cáncer colorrectal familiar de tipo X<sup>42</sup>.

En nuestra serie se realizó el estudio de IMS y/o IHQ de las proteínas MMR a 33 casos índice de familias diferentes que cumplían criterios de *Ámsterdam I/II*, de los cuales, 18 (54,54%) no presentaban ninguna alteración. Esta cifra es ligeramente superior a la publicada en los estudios de Lindor NM y Llor X en 2005<sup>42,43</sup>, aunque similar a la del estudio español de Valle y colaboradores<sup>124</sup>. Cabe destacar que, en nuestra serie, ninguna de familias sin defecto MMR tenía cáncer de endometrio, lo que se demostró que era significativamente diferente respecto a las familias con defecto MMR ( $p=0,004$ ). Un estudio reciente ha sugerido que el cáncer de endometrio podría ser una manifestación patognomónica de los portadores de un defecto<sup>125</sup>.

En el global de individuos estudiados, se identificaron 29 portadores de mutación. En los casos índices de diferentes familias, se efectuaron 56 estudios, que detectaron 14 (25%) mutaciones germinales: 11 (78,57%) mutaciones puntuales y 3 (21,43%) familias con grandes

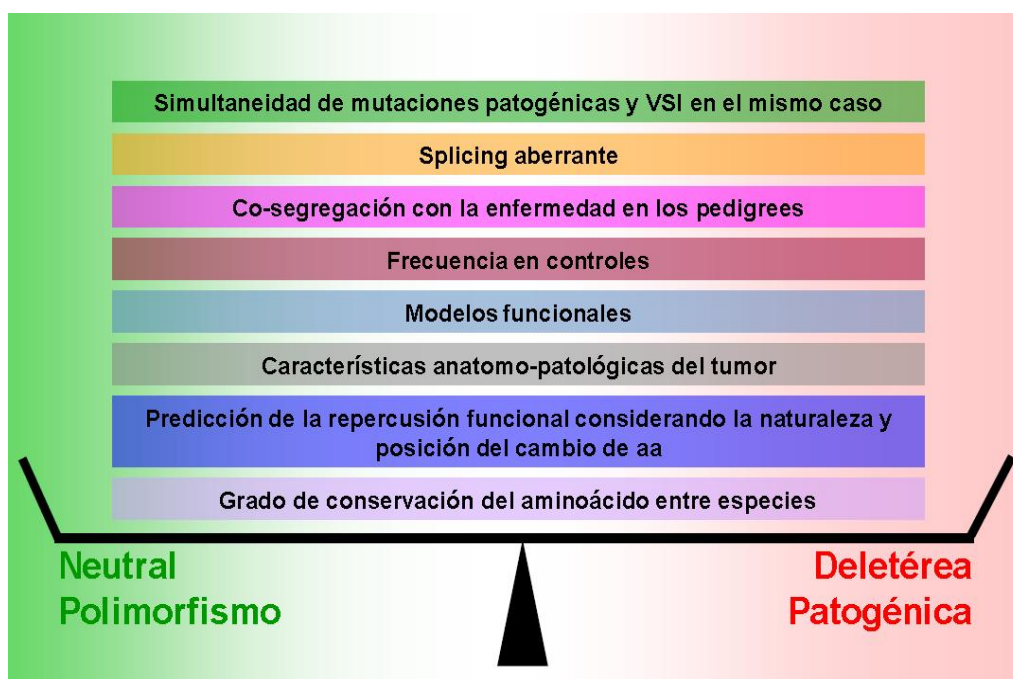
reordenamientos en el gen *MSH2*. La tasa de detección de mutaciones fue adecuada según otros estudios realizados en nuestro entorno<sup>95</sup>. Los resultados obtenidos concuerdan con lo esperado, ya que el 70-98% de las mutaciones responsables del síndrome de Lynch suelen ser mutaciones puntuales y entre el 10 y el 30% se deben a grandes reordenamientos. Aunque no se trata de un estudio de base poblacional, nuestros hallazgos reflejan muy de cerca lo que se esperaría encontrar en los individuos a riesgo que actualmente se someten a estudios genéticos para el síndrome de Lynch en la Comunidad Valenciana, y posiblemente, en el resto de España.

Según la base de datos *Myriad*, la mayoría de las mutaciones puntuales encontradas en los genes reparadores son inserciones/deleciones o mutaciones missense<sup>126</sup>. Este tipo de alteraciones genéticas también fueron las que con mayor frecuencia se hallaron en nuestro estudio. Habitualmente, los grandes reordenamientos suponen el 30% del total de las mutaciones de *MSH2*<sup>66</sup>, y entre el 5 y el 20% de las encontradas en los genes *MLH1* y *MSH6*<sup>67</sup>. En nuestro caso, todas las grandes deleciones estaban localizadas en *MSH2*.

No todas las alteraciones en los genes *MMR* son mutaciones patogénicas, lo que conduce a la necesidad de conocer si una alteración encontrada en un individuo con un cáncer relacionado con el CCHNP es responsable de un incremento del riesgo de cáncer. La mayor evidencia de que se trata de una alteración patogénica se obtiene cuando existe correlación con la expresión clínica de la enfermedad. Una mutación también se puede considerar patogénica si impide la producción de una proteína o que ésta no funcione. En nuestro caso, se hallaron 7 mutaciones de significado incierto o variantes de efecto desconocido en distintas familias: 3 en el gen *MLH1*, 1 en el gen *MSH2* y otras 3 en el gen *MSH6*. Todas las variantes encontradas fueron de tipo missense. Actualmente, nuestro grupo está tratando de establecer las bases para el desarrollo de un modelo integrado para la clasificación de las variantes de significado clínico desconocido encontradas en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* tras el estudio genético de familias con CCHNP. Este trabajo se enmarca en un proyecto financiado por la

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (Beca de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) para Proyectos de Investigación 2006. Título del proyecto: Evaluación integral de variantes genéticas de significado clínico desconocido en familias con Síndrome de Lynch de la Comunidad Valenciana. IP: Carmen Guillén Ponce. Duración: 2007-2009. Financiación: 25.000 euros). Figura 3.

**Figura 3. Modelo para la clasificación de las variantes de significado incierto.**



Por otra parte, en nuestra serie destaca que en el gen *MSH6* se encontraba el 43% de las mutaciones encontradas en distintas familias. Esta cifra es superior a la publicada por otros investigadores, que atribuyen a este gen sólo el 5-10% de los casos del síndrome de Lynch<sup>127-131</sup>.

Las mutaciones en *MSH6* se asocian con una presentación más atípica de la enfermedad<sup>132</sup>, con menor riesgo de CCR y una edad de diagnóstico más tardía; por el contrario mayor riesgo de cancer de endometrio<sup>75</sup>. Nosotros identificamos 6 familias con mutaciones patogénicas en el gen *MSH6*. Todas las familias con mutación en este gen tenían uno o más casos de

carcinoma de endometrio; 5 de los 6 casos índice de estas familias eran mujeres con cáncer de endometrio. La mediana de edad de presentación del cáncer en estos casos índice fue de 54,5 años, y la mediana de edad de aparición del primer caso de cáncer en estas familias fue de 48,5 años. Algunos autores han sugerido incrementar la sospecha de mutaciones en *MSH6* en familias que agrupen cáncer de endometrio y de comienzo más tardío<sup>51</sup>. En una publicación reciente se encontró un 52% mutaciones en *MSH6* en una serie holandesa que incluyó individuos con criterios de Bethesda revisados y familias con más de un caso de cáncer de endometrio<sup>133</sup>. Igualmente, también se ha indicado que los tumores de los pacientes portadores de mutaciones en *MSH6* serían estables con más frecuencia que los causados por mutaciones en otros genes MMR. En este sentido, algunos investigadores también han sugerido que la IHQ podría ayudar a detectar algunos casos de mutaciones en *MSH6* en pacientes con tumores estables<sup>93</sup>. En nuestra serie, de los 6 casos índice con mutaciones en *MSH6*, 5 tenían tumores inestables, y uno de ellos tuvo un tumor estable; éste último tenía pérdida de expresión de MSH2 y MSH6 por inmunohistoquímica.

Al igual que las familias con mutación en *MSH6*, las que tienen mutaciones en el gen *PMS2* podrían tener un fenotipo atenuado (edad de diagnóstico de cáncer más tardía y penetrancia más baja) en comparación con las familias *MLH1* y *MSH2*. Al gen *PMS2* se le atribuyen el 2-3% de los casos del síndrome de Lynch, aunque se ha sugerido que este porcentaje podría ser mayor<sup>134</sup>. En nuestro estudio no se analizó el gen *PMS2* porque todavía no se tenía puesta a punto la técnica para tal fin.

Finalmente, es importante señalar que la seguridad de los métodos de laboratorio utilizados para predecir un defecto MMR y los estudios genéticos en sí se pueden influir por varios factores, tales como la definición del estándar de referencia, el tejido en el que se realizan, cómo se ha recogido y procesado éste, y los métodos específicos por los que se analizan. Todas estas variables pueden determinar la sensibilidad, especificidad, y reproducibilidad de las pruebas de laboratorio. Estas pruebas en el CCHNP se han descrito en

varias revisiones, incluida una revisión detallada de la literatura que se publicó en 2006 y que en la actualidad, se considera un referente<sup>135</sup>.

En nuestro estudio, a los probandos seleccionados se les realizó el análisis genético por PCR, seguido de secuenciación de los genes *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6*. Posteriormente, se realizó el análisis de grandes deleciones para estos mismos genes, a los individuos en los que el estudio de mutaciones por secuenciación no detectó ninguna alteración genética. Las técnicas empleadas se adaptaron a las descritas en la literatura y la metodología aplicada fue la adecuada según las guías vigentes<sup>51</sup>.

## 2. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE PRESUNCIÓN

Los criterios de Ámsterdam y los de Bethesda revisados<sup>40,41,44,91</sup> se utilizan para identificar a los individuos con síndrome de Lynch, sin embargo, tienen limitaciones para predecir la presencia de mutaciones<sup>47,49,50,54,136</sup>. En una revisión publicada en 2006, la sensibilidad de los criterios originales de Ámsterdam se estimó entre el 54-91%<sup>135</sup>. Este rango tan amplio demuestra la incertidumbre que existe sobre la utilización de estos criterios para identificar mutaciones. Además de estas limitaciones sobre su valor predictivo, hay problemas prácticos relacionados con la implementación de estos criterios clínicos. Por ejemplo, casos de cáncer recogidos en la historia familiar pero que no se han documentado o familias que son demasiado pequeñas.

Dadas las limitaciones de los criterios clínicos, algunas autoridades han propuesto analizar todos los CCR independientemente de la historia familiar<sup>50,137</sup>. Uno de los estudios más grandes evaluó esta aproximación en 1066 pacientes con CCR a los que se les analizó la IMS<sup>50</sup>. A los pacientes con IMS se les realizó IHQ de *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, y el análisis genético. Se detectaron 23 casos con mutaciones (2,2%), de los que 10 eran mayores de 50 años y 5 no cumplían criterios de Ámsterdam ni de Bethesda. Estos datos sugieren que los criterios solos pueden no detectar un 22% de pacientes con CCHNP. Sin embargo, actualmente esta actuación parece inviable en la práctica clínica habitual por su coste.



La mayoría de las guías de CCHNP recomiendan una combinación secuencial de pruebas de laboratorio en pacientes que cumplen criterios de Ámsterdam o Bethesda para minimizar los costes y aumentan la seguridad<sup>52,138</sup>. Sin embargo, varían los métodos exactos y el orden. La mayoría de las propuestas coinciden en seleccionar en base a criterios clínicos, y posteriormente incluir los resultados de IMS con o sin IHQ de las proteínas reparadoras.

Ciertas características clínicas o histológicas de los tumores relacionados con CCHNP pueden aumentar la sospecha clínica, pero ninguna se ha establecido como suficientemente específica para establecer el diagnóstico<sup>139,140</sup>. Las 3 características clínicas en las que coinciden algunos estudios señalando su probable papel predictor son: la edad de diagnóstico de CCR menor de 50 años; la historia de cáncer colorrectal o de endometrio en familiares de primer grado; o la presencia de múltiples cánceres colorrectales, sincrónicos o metacrónicos, u otros tumores relacionados con CCHNP en un mismo individuo<sup>1,49,141</sup>. Otro estudio identificó una manifestación clínica oral (gránulos de Fordyce) muy específica de mutaciones en los genes MMR, pero esta observación todavía no se ha confirmado<sup>142</sup>.

En nuestra serie, tanto en el global de individuos incluidos (todos cumplían criterios de Ámsterdam o de Bethesda) como en los casos índice (individuos con diagnóstico de cáncer), se analizaron las características epidemiológicas, clínico-patológicas y de la historia familiar para determinar qué parámetros podían predecir el hallazgo de una mutación puntual en los genes *MMR* (*MLH1*, *MSH2* o *MSH6*). Las variables analizadas fueron: edad, sexo, edad al diagnóstico del cáncer, criterios de Ámsterdam o Bethesda, tipo de cáncer, estadio tumoral, presencia de múltiples tumores, la presencia de más de 2 familiares de primer grado con cáncer relacionado con CCHNP, la presencia de más de 2 familiares de segundo grado con cáncer relacionado con CCHNP, la vía de transmisión paterna o materna y la edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia.

La única variable que se sugirió que podía predecir la presencia de mutaciones en los genes *MMR*, tanto en el análisis de la totalidad de los individuos, como en el de los casos

índices, fue la presencia de cáncer de endometrio respecto a CCR u otros tumores. El diagnóstico de este tumor incrementó el riesgo de mutación puntual en 7,3 veces (intervalo de confianza [IC] 95%, 1,83 – 29,2) respecto a tener cáncer colorrectal ( $p = 0,005$ ). El 20,7% de las mutaciones puntuales en los genes *MMR* venían explicadas por el tipo de cáncer (R cuadrado de Nagelkerke = 0,207). Sin embargo, en el análisis multivariante ninguna de las variables analizadas fue predictora de mutación puntual en los genes *MMR* en el total de individuos estudiados ni en el grupo de casos índice.

Respecto a la IMS y la IHQ para identificar la expresión de las proteínas *MMR*<sup>100,143</sup>, algunos estudios han sugerido que, al menos, todos los tumores que tienen pérdida de expresión de *MLH1* o *MSH2* también tienen IMS alta, mientras que aproximadamente el 8% de los tumores con IMS alta no tendrán alteración de la inmunohistoquímica<sup>100</sup>. Sin embargo, la extensión de la correlación de la IMS con la IHQ no se conoce de manera precisa. En cualquier caso, unos investigadores han propuesto que la IHQ puede ser una alternativa aceptable a la IMS, mientras que otros consideran que las dos serían complementarias.

En nuestra serie, de los 68 individuos a los que se les realizó el estudio de IMS, se detectó una mutación patogénica en 12. La sensibilidad del estudio de IMS fue de 83,33%, la especificidad de 56,52%, el valor predictivo positivo (VPP) de 33,33% y el valor predictivo negativo (VPN) de 94,73%. La inmunohistoquímica de las proteínas *MMR* tuvo una sensibilidad del 90,91%, mientras que la especificidad fue del 33,87%, el VPP de 19,61% y el VPN de 95,45%. Al aplicar estas dos pruebas de laboratorio de manera combinada, la sensibilidad ascendía al 100%, la especificidad se situaba en el 42,85%, el VPP era del 36,84% y el VPN del 100%.

La sensibilidad y especificidad de estas pruebas para predecir mutaciones depende de que se haya realizado la secuenciación completa de los genes *MMR* (en la mayoría de los estudios sólo se analizan *MLH1* y *MSH2*), de que se asuma que la sensibilidad y especificidad del análisis de mutaciones es casi perfecta y de la prevalencia de mutaciones en la población estudiada.

Southey y colaboradores<sup>63</sup>, en un estudio en el cual hasta un 28% de las mutaciones detectadas en menores de 45 años (población seleccionada) se debían a los genes *MSH6* y *PMS2*, publicó una sensibilidad del análisis de IHQ e IMS baja, del 72%, para predecir mutaciones. En otros estudios la sensibilidad alcanzó el 95-100%<sup>45</sup>. No se dispone de suficientes datos para comprender si la IMS realmente tiene mejor sensibilidad y especificidad en comparación con la IHQ y pocos estudios valoran los beneficios de la utilización de ambas de manera conjunta. Una ventaja de la IHQ en comparación con la IMS es que podría ser más sencilla de realizar y menos costosa, pero se necesitan más investigaciones para clarificar si la IHQ se podría adoptar de manera preferente sólo por estas consideraciones. Según nuestros resultados (que no incluyen análisis de costes ni tiempo de elaboración, etc) la mejor aproximación se basaría en la combinación de ambas pruebas (IMS más IHQ).

Las estrategias para identificar a individuos con mutaciones MMR se pueden organizar conceptualmente en cuatro grupos generales<sup>45</sup>:

- Grupo 1: realización del estudio genético a todos los individuos con CCR.
- Grupo 2: selección según criterios clínicos.
- Grupo 3: selección con pruebas en el tejido tumoral.
- Grupo 4: selección mediante dos pruebas seriadas: criterios clínicos primero, y posteriormente pruebas de laboratorio en el tejido tumoral.

La prevalencia de mutaciones MMR en las personas recién diagnosticadas de CCR es baja<sup>1,49,135,141,144</sup>. Según consideraciones prácticas, económicas, y logísticas, el estudio genético se debería realizar sólo idealmente a personas con alta probabilidad de CCHNP. Tales individuos se podrían seleccionar según su historia clínica, pruebas de laboratorio sugestivas (en particular IMS y/o IHQ), o combinaciones de todas éstas.

El grupo 4 selecciona relativamente menos pacientes para el análisis genético (uno de 25 o menos de CCR) y puede no detectar aproximadamente el 27% de los casos de CCHNP. El análisis de mutaciones MMR se suele realizar en menos del 6% de los pacientes con cáncer

cuando se utilizan estas estrategias. Por el contrario, si la selección se realiza sólo por criterios clínicos (Grupo 2) o por pruebas en el tejido tumoral (Grupo 3), entre el 13 y el 100% de los recién diagnosticados de CCR se analizarían genéticamente, y aproximadamente no se diagnosticarían un 5-16% de los pacientes con CCHNP<sup>45</sup>.

En nuestro estudio se empleó una estrategia del grupo 4, que es la que habitualmente se utiliza en las Unidades de Consejo Genético. En un primer paso, se realizó una selección por criterios clínicos de Ámsterdam I/II y de Bethesda revisados, incluyéndose sólo los individuos que cumplían dichos criterios. El segundo paso fue la realización de pruebas de laboratorio (IMS y/o IHQ) en tejido tumoral. Del total de los 119 casos índice que se seleccionaron inicialmente por cumplir criterios de Ámsterdam o Bethesda revisados, sólo en 56 (47%) se analizó alguno de los genes *MMR* (*MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6*).

Para los individuos de familias que cumplían criterios de Ámsterdam I/II, la IMS tuvo una sensibilidad del 66,67% y una especificidad del 73,91% para detectar mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6*. El VPN de la IMS en este grupo de pacientes fue del 89,47% y el VPP del 40%. La sensibilidad de la IHQ en estos individuos fue del 100%, mientras que su especificidad sólo fue del 57,89%, el VPP fue del 46,67% y el VPN del 100%, para la IHQ. La combinación de las dos pruebas (IMS e IHQ) en los individuos con criterios de Ámsterdam, obtuvo una sensibilidad del 100%, la especificidad fue del 51,63% y los VPP y VPN, del 43,75% y 100%, respectivamente.

En los probandos que cumplían criterios de Bethesda modificados, la IMS tuvo una sensibilidad del 100%, pero la especificidad sólo fue del 46,15%, el VPP para detectar mutaciones en este grupo con la IMS fue del 46,15% y el VPN del 100%. Tanto la sensibilidad como la especificidad de la IHQ, fueron inferiores a las de la IMS (75% y 29,41%, respectivamente). En los individuos con criterios de Bethesda modificados, la combinación de IMS e IHQ para predecir el riesgo de mutación en los genes *MMR*, alcanzaron una sensibilidad y un VPN del 100%, mientras que la especificidad fue del 22,2% y el VPP del 33,3%.

Los estudios de Aaltonen 1998 y Salovaara 2000 indicaron que la IMS tenía una sensibilidad del 95% (65-100%) y una especificidad del 87% (73-94%) para predecir mutaciones en *MLH1* y *MSH2* en individuos que cumplieran los criterios de Bethesda revisados<sup>1,141</sup>. Un estudio pequeño de Wolf 2005 que proporcionó información relevante sobre la precisión de la IMS, sugirió una sensibilidad del 100% para la IMS personas con criterios de Bethesda<sup>145</sup>.

Se dispone de escasos datos que evalúen la precisión de la IHQ en individuos con criterios de Bethesda revisados. Según la publicación hecha por Southey y sus colaboradores en 2005<sup>63</sup> (un estudio que evaluó a individuos con CCR diagnosticado con menos de 45 años), la sensibilidad y especificidad de la IHQ para predecir mutaciones MMR fueron del 84% (IC 95%, 73-96%) y 95% (IC 95%, 94-97%), respectivamente.

En definitiva, resulta difícil comparar estudios entre sí por las diferencias importantes en sus características, tales como criterios de inclusión, calidad y extensión de las pruebas de laboratorio, etc. En cualquier caso, se intentó estimar la precisión de las pruebas realizadas en el árbol de decisiones establecido (algoritmo de actuación utilizado según la metodología empleada) para conocer la utilidad de estos predictores en la identificación de mutaciones MMR en los individuos de esta serie (personas seleccionadas por criterios clínicos de Ámsterdam y Bethesda modificados). Sin embargo, en este análisis no se evaluaron costes ni coste-efectividad para conocer más a fondo las implicaciones de las aproximaciones utilizadas.

La relevancia de detectar una mutación patogénica en un probando radica en que permite estudiar a los miembros a riesgo de su familia para ese determinado genotipo. Los miembros de la familia con esta mutación tendrán CCHNP. Esta situación resulta más compleja cuando en el probando no se detecta una alteración genética asociada a CCHNP o cuando la alteración encontrada tiene un significado clínico incierto. En tales casos no es posible excluir el síndrome en los miembros de la familia, por lo que se les ofrecerá un seguimiento empírico a todos ellos.

En este punto, se considera importante resaltar que aunque en nuestro estudio se realizó asesoramiento clínico y psicológico antes de proponer cualquier tipo de análisis molecular o genético, y tras obtener los resultados de éste, no se evaluó el impacto psicológico ni las variaciones en la calidad de vida asociadas a los análisis. Nuestra intención es evaluar dichas variables en investigaciones posteriores. Pocos autores han investigado estas cuestiones. Un estudio prospectivo encontró que 3 de 27 probandos (11%) tenían depresión menor al mes de conocer el resultado del estudio genético, pero la prevalencia de depresión menor no difería significativamente de los niveles basales de ésta ni entre portadores de mutación y no portadores. De los 6 probandos que tuvieron un resultado positivo en el estudio genético, 2 (33%) mostraron sentimientos de culpabilidad hacia sus hijos<sup>146</sup>. En otro estudio prospectivo con un seguimiento de un año se comparó el impacto psicológico entre portadores y no portadores de mutación. Todos los individuos eran probandos con CCR o miembros de familias con CCHNP con un diagnóstico previo de cáncer. La ansiedad, depresión y calidad de vida no variaron en el tiempo, y no hubo diferencias entre estas medidas entre portadores y no portadores de mutación. Los resultados no fueron significativamente diferentes al año de seguimiento<sup>147</sup>.

### 3. MODELOS PREDICTIVOS

La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal o de endometrio no tienen una mutación en los genes *MMR*, lo que hace impracticable, fundamentalmente considerando los costes, el análisis genético de manera universal<sup>148</sup>. Como resultado, se han propuesto estrategias para identificar a los pacientes que serían candidatos a estudios adicionales. En general, como se ha señalado anteriormente, éstas se basan tanto en criterios clínicos como en pruebas de laboratorio realizadas en tejido tumoral, o la combinación de ambos. Varios modelos estadísticos se están incorporando a estas aproximaciones<sup>53-56</sup>. Estos pueden ofrecer una predicción cuantitativa del riesgo de mutación *MMR*.

### 3.1. Modelo PREMM<sub>1,2</sub>

---

El modelo PREMM<sub>1,2</sub> se desarrolló en un grupo de 1914 individuos con riesgo moderado de síndrome de Lynch a los que se les realizó el análisis genético de *MLH1* y *MSH2* en los laboratorios *Myriad Genetics*<sup>55</sup>. Se incluyeron 898 probandos no relacionados, y el grupo de validación estaba compuesto de otros 1016 probandos tampoco relacionados. Se realizó un análisis multivariante de regresión logística considerando aspectos de la historia familiar o personal de los individuos para predecir mutaciones en *MLH1* y *MSH2* (tanto mutaciones puntuales como grandes reordenamientos). Las variables incluidas fueron: presencia, número, y edad al diagnóstico de CCR; presencia y edad al diagnóstico de cáncer de endometrio y adenomas cólicos; y presencia de otras neoplasias asociadas al síndrome de Lynch (tracto urinario, gástrica, intestino delgado, ovario, tracto biliar, glioblastoma multiforme, y neoplasias cutáneas de glándulas sebáceas). Las variables para la familia (que se consideraban familiares de primer y segundo grado) fueron: presencia, número de familiares de primer grado y edad del diagnóstico más joven de CCR y cáncer de endometrio, y la presencia de otras neoplasias relacionadas con el síndrome de Lynch. Los familiares de segundo grado se sopesaron a la mitad que los de primer grado<sup>149</sup>. Al final se obtuvo una ecuación compleja de 12 variables que servía para realizar un cálculo predictivo del riesgo de mutación de manera individual. Se encontró una prevalencia total de mutaciones deletéreas en *MLH1* y *MSH2* del 15,3% (155/1016).

En esta publicación inicial<sup>55</sup>, al agrupar según probabilidad de ser portador de una mutación, los pacientes en la cohorte combinada (cohorte de desarrollo = 898 y cohorte de validación = 1016) se distribuyeron en 5 categorías de riesgo, con riesgo de predecir mutación de 5% o menos para 482 (25,18%), 5,1-10% para 540 (28,21%), 10,1-20% para 460 (24,03%), 20,1-40% para 282 (14,73%), y mayor de 40% para 150 (7,83%).

La muestra de nuestro estudio correspondía a individuos (casos índice y familiares) pertenecientes a familias que cumplían criterios de Ámsterdam I/II o personas con criterios de

Bethesda revisados, por lo que se trataba de una muestra seleccionada de riesgo clínico a priori moderado o alto. Estos individuos (n = 258) se categorizaron según las puntuaciones que obtuvieron en el modelo PREMM<sub>1,2</sub> para el riesgo de mutaciones en *MLH1/MSH2* en: riesgo ≤5%, 51 (19,7%), de 6-9%, 76 (29,5%), de 10-19%, 75 (29,1%), de 20-39%, 26 (10,1%) y ≥40%, 30 (11,6%). Aunque no se trata de estudios comparables: en el nuestro hubo menos individuos con puntuaciones de riesgo de mutaciones ≤5% (19,7% versus 25,18% en el estudio de Balmaña J et al.) y más pacientes con riesgo ≥40% (11,6% versus 7,83%).

En nuestro estudio se estableció una clasificación final de riesgo en función de los criterios clínicos (Ámsterdam I/II y Bethesda modificados) y los resultados de los estudios moleculares (IMS e IHQ) que se realizaron para seleccionar a los individuos candidatos al estudio genético y al seguimiento. De los 258 individuos incluidos, 177 se clasificaron finalmente como de alto riesgo. El porcentaje de individuos que obtuvo puntuaciones de PREMM<sub>1,2</sub> superiores o iguales al 5% fue superior entre los individuos clasificados de riesgo final alto: el 70,7% (n=162) de los individuos con PREMM<sub>1,2</sub> ≥5% frente al 51,7% (n=15) de los individuos con PREMM<sub>1,2</sub> <5%, tenían un riesgo final alto (p = 0,038). Igualmente, hubo diferencias estadísticamente significativas (p <0,000) en todas las categorías de riesgo de PREMM<sub>1,2</sub> entre estos dos grupos de individuos. De los pacientes con PREMM<sub>1,2</sub> >40%, el 3,3% (n =1) pertenecía al grupo de bajo riesgo final, frente al 96,3% que correspondía al de alto riesgo final.

En nuestra serie, el análisis genético de *MLH1* y/o *MSH2* se realizó en 87 casos. En estos, se identificaron 20 mutaciones patogénicas (22,99%): 6 individuos eran portadores de mutaciones en el gen *MLH1* y 14 en el gen *MSH2*.

Según nuestros datos, todos individuos a los que se les detectaron mutaciones en el gen *MLH1* tenían unas puntuaciones de riesgo PREMM<sub>1,2</sub> entre 6 y 19%. Por el contrario, todos los individuos con mutaciones en *MSH2* puntuaron por encima de 10% de riesgo del modelo PREMM<sub>1,2</sub>, y hasta el 57,1% (n =8) de los portadores de mutación en el gen *MSH2* tenía una puntuación de PREMM<sub>1,2</sub> >40%.



En este sentido, se valoró la presencia o no de mutaciones en los genes *MLH1/MSH2* para distintos puntos de PREMM<sub>1,2</sub> (5%, 6%, 10%, 20% y 40%). Ninguno de estos puntos de corte discriminó entre los individuos con mutaciones en *MLH1* y los que no. El punto de corte de 5% del modelo PREMM<sub>1,2</sub> tampoco identificó a los individuos con mutaciones en el gen *MSH2*, pero sí el punto de corte de 6% ( $p = 0,019$ ). Al igual que cuando se empleó el modelo para detectar el riesgo de mutaciones de manera conjunta en *MLH1* y/o *MSH2*, para un punto de corte de riesgo del 5% hubo una tendencia no significativa ( $p = 0,068$ ) a que los individuos con mutación tuvieran una puntuación igual o superior al 5%; mientras que el punto de corte de 6% ya discriminó significativamente a los individuos con mutación en alguno de los dos genes frente a los que no la presentaban ( $p = 0,028$ ).

Como demostraron los datos anteriores, el modelo PREMM<sub>1,2</sub> en nuestro estudio no fue útil para predecir mutaciones en el gen *MLH1*. Por el contrario, el área bajo la curva de este modelo para detectar mutaciones en el gen *MSH2* fue de 0,973. El área bajo la curva del modelo PREMM<sub>1,2</sub> para detectar mutaciones de manera conjunta en *MLH1* y/o *MSH2* fue de 0,647. Para un punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 5%, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 65,2% para detectar mutaciones en el gen *MSH2*, y para identificar mutaciones en alguno de los genes *MLH1* y/o *MSH2*, la sensibilidad fue del 100%, pero la especificidad del 14,9%. Con un punto de corte de 6%, la sensibilidad fue 100% y 90% y la especificidad del 30,4% y 35,82%, respectivamente para mutaciones en *MSH2* o en *MLH1/MSH2*. Con un punto de corte de 10%, la sensibilidad fue 92,86% y 70%, y la especificidad del 45,65% y 53,73%, respectivamente para *MSH2* y *MLH1/MSH2*. Con un punto de corte de 40%, la sensibilidad fue del 50% y 35%, y la especificidad del 76% y 83,58%, respectivamente para mutaciones en *MSH2* y *MLH1/MSH2*.

Ningún estudio ha evaluado la capacidad diagnóstica del modelo PREMM<sub>1,2</sub> para detectar mutaciones en cada uno de los genes por separado (*MLH1* y *MSH2*). En su publicación inicial, este modelo demostró una excelente capacidad discriminatoria entre grupos de riesgo de

mutaciones en *MLH1/MSH2* con un AUC de 0,80. La sensibilidad y especificidad dependieron del punto de corte utilizado para predecir el riesgo de mutación. Si el punto de corte era bajo, de 5%, la sensibilidad era del 94% pero la especificidad del 29%. Si el punto de corte era de 40%, la especificidad aumentaba al 92%, pero la sensibilidad era del 29%.

En el estudio de Balmaña J 2006, los criterios de Ámsterdam II tuvieron una sensibilidad del 63% con una especificidad del 78%, mientras que los de Bethesda revisados tuvieron una sensibilidad del 74% y una especificidad del 48%. La comparación de la sensibilidad y especificidad del modelo PREMM<sub>1,2</sub> con las guías de Bethesda revisadas dependió del punto de corte utilizado para predecir el riesgo de mutación. Un punto de corte del 5% seleccionaría un 20% más de individuos para estudio genético que las guías de Bethesda (mayor sensibilidad), con un 10% menos de especificidad, pero dejaría sin detectar un menor número de portadores de mutación (6% en comparación con el 26%). Un punto de corte del 10% seleccionaría un 8% menos individuos que las guías revisadas de Bethesda, sería más específico, pero dejaría sin detectar un 15% de portadores de mutación que no seleccionarían para el estudio genético.

Recientemente, el modelo PREMM<sub>1,2</sub> se evaluó en un grupo poblacional de 1222 pacientes con CCR cuyos tumores se analizaron para déficit de MMR<sup>49</sup>. A estos individuos con IMS o pérdida de expresión de MLH1 y/o MSH2 por IHQ (n = 91) se les realizó el estudio genético. Tanto las guías revisadas de Bethesda como el punto de corte 5% de PREMM<sub>1,2</sub> tuvieron una sensibilidad del 100% (identificaron a todos los portadores de mutación). El punto de corte 5% tuvo una especificidad del 68% y un VPP del 2% para identificar portadores de mutación en *MLH1/MSH2*. La adición del estudio MMR, por IMS o IHQ, al modelo PREMM<sub>1,2</sub> mejoró la especificidad y el VPP<sup>58</sup>. Además, este estudio permitió discriminar entre poblaciones de riesgo bien diferenciadas: aquéllas con un punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> ≤5%, con defecto MMR pero que eran portadoras de mutación en el gen *BRAF*, y que se caracterizaban por bajo riesgo de mutación en los genes *MLH1/MSH2*, y; aquéllas con puntuaciones muy elevadas de PREMM<sub>1,2</sub> ≥20%, que se podía estratificar según el status MMR, los pacientes con déficit MMR tenían

características clínicas distintas de los que no tenían déficit MMR, entre estos últimos había menos mujeres ( $p = 0,02$ ), tenían más adenomas sincrónicos o previos ( $p = 0,002$ ), tenían menos cáncer de endometrio ( $p = 0,003$ ), menos familiares de primer grado con CCR ( $p = 0,01$ ), y menos familiares de segundo grado con cáncer de endometrio ( $p = 0,03$ ). Es más, una puntuación alta de PREMM<sub>1,2</sub> en combinación con una situación MMR no alterada identificó un grupo significativo de familias con un fenotipo de menor penetrancia similar al grupo de familias que cumplen criterios de Ámsterdam I sin IMS, que se conocen como cáncer colorrectal familiar de tipo X<sup>42</sup>.

En nuestro estudio la única diferencia significativa ( $p = 0,046$ , unilateral) entre los individuos con PREMM<sub>1,2</sub>  $\geq 20\%$  con o sin defecto MMR, fue que, los que tenían este defecto presentaban más cáncer de endometrio (5 casos versus 0 casos, en el grupo con estado MMR normal).

Para los profesionales sanitarios, el modelo PREMM<sub>1,2</sub> podría apoyar la decisión (habitualmente tomada en base a los criterios clínicos de Ámsterdam y Bethesda) de realizar a un paciente el cribado molecular (IMS/IHQ) o el estudio genético.

Como limitaciones a este modelo se indicó que no se pudieron verificar todos los diagnósticos de cáncer, sobre todo los de familiares de segundo grado, que, por otra parte, son los diagnósticos menos seguros en casi todas las investigaciones publicadas<sup>150,151</sup>. En el modelo PREMM<sub>1,2</sub> tampoco se valoró el tamaño de la familia ni los miembros sanos de la misma, por lo que se pudieron sobreestimar los diagnósticos de cáncer en algunas familias grandes.

### 3.2. Modelo MMRpro

Chen y sus colaboradores<sup>56</sup> desarrollaron una herramienta predictiva de riesgo que estimaba la probabilidad de ser portador de una mutación deletérea en los genes *MLH1*, *MSH2*, y *MSH6* y la probabilidad de desarrollar CCR o cáncer de endometrio. El modelo MMRpro evalúa la historia personal y familiar detallada de CCR y cáncer de endometrio, incluyendo familiares de primer y segundo grado y siguiendo un patrón autosómico

dominante. Las variables que se consideraron fueron CCR y cáncer de endometrio y la edad al diagnóstico del probando y sus familiares de primer y segundo grado; la edad actual o la edad del último seguimiento si los individuos no estaban afectados; los resultados de IMS o IHQ si había tumor disponible; y también el resultado de estudios previos de mutación de *MLH1*, *MSH2* o *MSH6* en algún miembro de la familia. MMRpro utilizó un modelo Mendeliano y reglas Bayesianas para calcular, según la prevalencia y la penetrancia de cáncer y de mutaciones en los genes MMR, la predicción de riesgo de ser portador de una mutación o desarrollar un cáncer colorrectal o de endometrio. El modelo se validó en 226 familias procedentes de 3 grupos con antecedentes clínicos.

A todos los individuos de nuestra serie ( $n = 258$ ), que se trataba de individuos seleccionados previamente por pertenecer a familias con criterios de Ámsterdam I/II o por cumplir criterios de Bethesda modificados, se les aplicó el modelo MMRpro para predecir el riesgo de ser portadores de mutaciones en los genes *MMR*. La mediana de puntuación obtenida fue de 0,132 (13,2%). El percentil 25 se situó en la puntuación de MMRpro de 0,014 (1,4%), el 50 en 0,132 (13,2%), el percentil 75 en 0,4865 (48,65%) y el 95 en 1 (100%).

Del mismo modo, en nuestro estudio se estableció una clasificación final de riesgo en función de los criterios clínicos (Ámsterdam I/II y Bethesda modificados) y los resultados de los estudios moleculares (IMS e IHQ) que se realizaron para seleccionar a los individuos candidatos al estudio genético y al seguimiento. De los 258 individuos incluidos, 177 se clasificaron finalmente como de alto riesgo. La media de las puntuaciones obtenidas en el modelo MMRpro para el riesgo de mutaciones por los individuos de este grupo fue de 0,359 (35,9%); mientras que para el grupo de riesgo final bajo de nuestro estudio, la media de puntuaciones de MMRpro fue de 0,196 (19,6%). Las puntuaciones obtenidas en estos dos grupos fueron diferentes, siendo significativamente inferior el riesgo predicho por MMRpro de mutaciones en *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* en los individuos que en nuestro estudio se consideraron finalmente

como de menor riesgo en función de los datos clínicos y los análisis moleculares realizados ( $p=0,000$ ).

Al aplicar el modelo MMRpro para predecir mutaciones en toda nuestra serie, la curva ROC del modelo para la detección de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* tuvo un AUC de 0,59 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,491-0,689). Cuando se valoró la predicción hecha por el modelo del riesgo de mutación en cada uno de estos genes por separado, no tuvo valor diagnóstico para los genes *MLH1* ni *MSH6*, mientras que para estimar el riesgo de mutaciones en *MSH2*, el AUC de la curva ROC fue de 0,664 (IC del 95%, 0,505-0,822). En nuestro estudio se aplicó este modelo incorporando los datos de IMS en los casos de los que se disponía de tal información.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio contrastan con los de la serie de Chen et al., en los que la validación del modelo MMRpro mostró un AUC curva ROC de 0,83 (IC 95%, 0,78-0,88) y una ratio de casos observados-predecidos del 94% (IC 95%, 0,84-1,05) cuando el modelo MMRpro incorporaba datos de IMS si estaban disponibles, mientras que el AUC de ROC fue 0,79 (IC 95%, 0,74-0,84) si no se incluían datos de la IMS. En este modelo también se podían incorporar resultados de IHQ si se tenían disponibles. En cualquier caso se consideró que la predicción del modelo MMRpro era superior a la de los criterios clínicos actuales. En el estudio de Chen et al. se estimó que la sensibilidad y especificidad eran del 77% y 54% para las guías de Bethesda revisadas, del 72% y del 69% para las guías de Bethesda revisadas asociadas a los resultados de IMS y del 75% y 62% para los criterios de Ámsterdam II.

También se aplicó el modelo MMRpro como predictor del riesgo de tener CCR y cáncer de endometrio en los individuos de nuestra serie que no habían sido diagnosticados de estos tumores con anterioridad. El riesgo de CCR se valoró en 102 individuos, siendo la puntuación media obtenida de 0,105 (10,5%) y la mediana de 0,0635 (6,35%). El riesgo de cáncer de endometrio se calculó en 84 mujeres de nuestra serie, la puntuación media del modelo MMRpro para el riesgo de este tumor fue 0,1562 (15,62%) y la mediana fue de 0,108 (10,8%).

El modelo MMRpro es el único que predice el riesgo de padecer la enfermedad. La estimación de riesgo de cáncer del modelo MMRpro podría ser útil cuando no se encuentra una mutación a pesar de que haya evidencia de predisposición. Los métodos disponibles de análisis de mutaciones germinales tienen una sensibilidad relativamente baja, por lo que la predicción de MMRpro podría ayudar a guiar el manejo clínico independientemente del resultado del estudio genético.

En nuestro estudio no se emplearon las puntuaciones del modelo MMRpro para seleccionar a los candidatos a seguimiento ni las medidas pautadas para reducir el riesgo. Tampoco se pudo evaluar el valor predictivo del modelo para CCR y cáncer de endometrio ya que el número de casos de cáncer detectados en el seguimiento en nuestra serie fue escaso.

Entre las limitaciones del modelo MMRpro se encuentran que: no incluye otros tumores asociados al síndrome de Lynch que no sean CCR o cáncer de endometrio; tampoco considera las variaciones del valor predictivo de la IMS con la edad (por ejemplo, es menor en personas más mayores porque aumenta la hipermetilación del promotor de *MLH1*), o en función del tejido que se utilice para el análisis (CCR u otros tumores); además de que el modelo requiere que para cada individuo se dibuje el árbol de su familia por lo se precisa de tiempo para la estimación; y tampoco valora factores de riesgo dependientes de hábitos de vida o cirugías profilácticas, etc.

### 3.3. Modelo Wijnen

---

Wijnen y sus colaboradores<sup>53</sup> desarrollaron un modelo multivariable de regresión logística para identificar predictores de mutaciones en *MLH1* y *MSH2* en 184 probandos no relacionados derivados de hospitales especializados. Se encontraron 47 portadores de mutaciones (26%). Los factores clínicos relacionados con la predicción de riesgo de estas mutaciones fueron: criterios de Ámsterdam, edad precoz de diagnóstico de CCR en la familia, y presencia de cáncer de endometrio. Con estas variables se determinó una ecuación que requería el conocimiento detallado de la historia familiar y de todos los casos de cáncer en la

familia. Sin embargo, este modelo no incorporó todas las variables biológicas conocidas del síndrome de Lynch y el análisis de mutaciones se realizó por técnicas convencionales sin el examen de grandes reordenamientos de los genes *MMR*<sup>152</sup>.

Sus autores propusieron la utilización de este modelo (modelo Leiden o Wijnen) para valorar la probabilidad de detectar mutaciones germinales en *MLH1* o *MSH2*<sup>53</sup>. Si la probabilidad estimada por el modelo era igual o superior al 20% se recomendaba el estudio de mutaciones directamente. Por el contrario, si la probabilidad predicha era baja (<20%), uno podría considerar realizar el análisis de IMS en el tumor para decidir realizar el estudio genético o no según los resultados de éste.

El modelo de Wijnen se aplicó a los individuos de nuestra serie, y sólo el 8,1% tuvo una puntuación superior al 20%, que fue la que probabilidad estimada para decidir realizar el estudio de mutaciones en *MLH1* y/o *MSH2* directamente.

El modelo no mostró su valor diagnóstico en nuestra serie, siendo el AUC de la curva ROC para predecir mutaciones en *MLH1* y *MSH2* de 0,484 (IC 95%, 0,369-0,6), y para predecir el riesgo familiar de 0,512 (IC 95%, 0,394-0,629).

Nuestros resultados sobre el valor predictivo individual del modelo Leiden contrastan con los publicados por Chen para este modelo en su serie<sup>56</sup>, que estimó una AUC de curva ROC de 0,77 (IC 95%, 0,71-0,83).

#### 3.4. Comparación de los modelos PREMM<sub>1,2</sub>, MMRpro y Wijnen para predecir el riesgo de mutación en los genes *MLH1* y *MSH2*

---

Cada uno de estos modelos se ha comparado con los criterios clínicos actuales. La comparación de la sensibilidad y especificidad del modelo PREMM<sub>1,2</sub> con las guías de Bethesda revisadas dependió del punto de corte utilizado para predecir el riesgo de mutación. Con un punto de corte del 5% seleccionarían más del 20% de individuos para estudio genético que las guías de Bethesda (mayor sensibilidad), con un 10% menos de especificidad, pero dejaría sin detectar un menor número de portadores de mutación (6% en comparación con el 26%). Estos

resultados sugirieron que el punto de corte del 5% de este modelo podría utilizarse en la práctica clínica para seleccionar a los individuos candidatos al estudio genético<sup>55</sup>.

En su grupo de validación, los autores del modelo MMRpro mostraron que éste discriminaba mejor que las guías de Bethesda y que el modelo de Wijnen. Aunque el modelo MMRpro sobrepredijo ligeramente la presencia de mutación, el de Wijnen mostró una razón menor de mutaciones predichas en comparación con las observadas (ratio observadas/estimadas = 0,94 para MMRpro versus 1,54 para Wijnen). Este hallazgo puede reflejar que las técnicas genéticas han mejorado y que, en el caso de MMRpro, algunas mutaciones también podrían deberse a otros genes no analizados, por ejemplo *PMS2*. Además, cuando se comparó el modelo MMRpro con las guías de Bethesda, este modelo, con o sin datos de IMS, identificó mejor a los portadores de mutación. La ventaja del modelo MMRpro radica en que incluye el tamaño familiar y a los familiares sanos, y la probabilidad de introducir datos referentes a la IMS.

En nuestra serie, para predecir mutaciones en *MLH1/MSH2*, el modelo PREMM<sub>1,2</sub> tuvo mejor capacidad predictiva (AUC 0,698 [IC 95%, 0,576-0,82]), que el modelo MMRpro (AUC 0,631 [IC 95%, 0,502-0,76]) y el Wijnen (AUC 0,533 [IC 95%, 0,386-0,679]) ( $p = 0,007$ ). Sin embargo, las AUC de las curvas ROC de los 3 modelos en nuestra serie fueron inferiores a las publicadas por sus autores originariamente. Esta diferencia tal vez se deba a que se trata de muestras procedentes de poblaciones distintas, aunque todas se consideraban de riesgo alto-moderado de síndrome de Lynch *a priori* por las características clínicas. Por otra parte, nuestra serie es pequeña y tal vez, al incluir un número mayor de pacientes con estudio genético realizado o con mutaciones, se podrían mejorar las predicciones de estos modelos.

Cuando combinamos la predicción realizada por los modelos evaluados (PREMM<sub>1,2</sub>, MMRpro y Wijnen) y los resultados de la IMS/IHQ, sólo mejoró su capacidad predictiva de mutaciones en *MLH1/MSH2* el modelo PREMM<sub>1,2</sub>, alcanzándose una AUC de 0,784 (IC 95% 0,568-0,927), siendo superior a las áreas de los otros dos modelos predictivos ( $p = 0,038$ ). Para



una sensibilidad del modelo PREMM<sub>1,2</sub> del 100%, la especificidad era del 24% con un punto de corte de 0,07 (7%).

Como se señaló anteriormente, el modelo PREMM<sub>1,2</sub> se validó en una cohorte poblacional española<sup>55,57</sup>, que incluyó todos los casos de CCR del estudio EPICOLON en los que se realizaba el análisis de IMS e IHQ para MLH1/MSH2 y el análisis genético en los que tenían déficit de MMR<sup>49</sup>. En esta publicación se demostró que la combinación de un punto de corte del modelo PREMM<sub>1,2</sub>  $\geq 5\%$  con los datos de la IMS/IHQ del tumor, obtenía una sensibilidad del 100%, y la especificidad alcanzaba el 97%, siendo el VPP del 21%<sup>55,57</sup>. El VPP máximo (36%) se obtuvo con un punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 20% combinado con el resultado anormal MMR. Sin embargo, el incremento de la ganancia obtenida al añadir IMS/IHQ al modelo, era menor con puntos de corte más altos de PREMM<sub>1,2</sub>; con un punto de corte de 40%, la adición de la IMS/IHQ no mejoraba la especificidad.

En una publicación posterior, este mismo grupo comparó los modelos predictivos (PREMM<sub>1,2</sub> y el de Barnetson), los criterios clínicos y el análisis molecular del tumor (IMS/IHQ) para identificar a pacientes con síndrome de Lynch en la misma cohorte poblacional de pacientes con CCR del estudio EPICOLON<sup>153</sup>. Ambos modelos tuvieron similar AUC (0,93 y 0,92, respectivamente). La presencia de déficit MMR incrementó la especificidad y el VPP de los dos modelos: 97% y 21% para la puntuación de PREMM<sub>1,2</sub>  $\geq 5\%$ , y 98% y 21% para Barnetson  $\geq 0,5\%$ , respectivamente.

El modelo de Barnetson<sup>54</sup> (MMRpredict) se desarrolló en una cohorte de 870 individuos jóvenes (<55 años) con CCR. Este modelo predice el riesgo de ser portador de una mutación en *MLH1/MSH2/MSH6* y se basa en análisis de regresión logística en función de la historia familiar y personal de CCR y cáncer de endometrio.

En el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), celebrado en junio de 2009, se comunicó un estudio español que incluyó 564 probandos no relacionados con la sospecha de CCHNP, con el objetivo de analizar la seguridad de los modelos MMRpro,

Barnetson y PREMM<sub>1,2</sub> para predecir portadores de mutaciones en *MLH1/MSH2*, en comparación con el modelo Wijnen y los criterios de Bethesda revisados. Ésta ha sido la primera comunicación sobre la comparación de los distintos modelos en individuos de riesgo. Sin embargo, los resultados reflejaron que el modelo MMRpro tuvo mejor AUC (0,95; IC 95%: 0,93-0,97), el de Barnetson y el PREMM<sub>1,2</sub> tuvieron similar AUC (0,87; IC 95%: 0,83-0,91), el Wijnen de 0,75 (IC 95%: 0,69-0,80); siendo los resultados de todos ellos superiores a los de las guías de Bethesda revisadas<sup>154</sup>.

Se ha sugerido que estos modelos se deberían introducir a la práctica clínica para ayudar a identificar a los individuos con síndrome de Lynch. Su utilización es sencilla, y ofrecen una valoración cuantitativa del riesgo que puede facilitar el proceso de comunicación con el paciente. Incluso en la misma familia, cualquiera de estos modelos puede ayudar a identificar e ilustrar qué miembro familiar tiene mayor probabilidad de ser portador de una mutación y ayudar a seleccionar el mejor candidato para el estudio molecular. Se ha sugerido que estos modelos podrían aplicarse como primer paso para la identificación de los individuos a riesgo que necesitaran de una valoración más especializada<sup>155</sup>. Estos modelos se podrían mejorar al combinarse con el estudio de IMS o IHQ de las proteínas MMR. En cualquier caso, se deberán realizar más estudios para evaluar su aplicabilidad en distintas poblaciones y conocer los puntos de corte más aconsejables para tomar determinadas decisiones clínicas, tales como las resecciones quirúrgicas.

#### 4. INDIVIDUOS DEL CRIBADO

##### 4.1. Selección y características epidemiológicas

Los individuos candidatos al cribado o seguimiento del síndrome de Lynch fueron los portadores de una mutación germinal (casos índice y familiares) en los genes *MLH1/MSH2/MSH6*, los que cumplían criterios de Ámsterdam I/II, con independencia del estudio genético, y los que tenían alguno de los criterios de Bethesda revisados junto con

algún tipo de alteración molecular (por ejemplo, tumores con IMS o pérdida de expresión de alguna de las proteínas MMR).

De los 258 individuos incluidos en nuestro estudio por sospecha clínica de CCHNP, 177 (69%) se seleccionaron para realizar un seguimiento. De estos, 96 (54%) pertenecían a familias con criterios de Ámsterdam I/II, y el resto tenía alguno de los criterios de Bethesda modificados.

En las distintas publicaciones la selección de los candidatos al seguimiento con colonoscopias o con otras medidas de reducción de riesgo del síndrome de Lynch se realizó de una manera más o menos laxa. Todos coinciden en incluir a los portadores de mutaciones en los genes MMR y a los que cumplen criterios de Ámsterdam I/II, mientras que algunos también incluyen a individuos que no cumplen estos criterios pero que presentan historia familiar de CCR o tumores relacionados con el síndrome de Lynch, principalmente si tienen alguna alteración molecular que sugiere un defecto MMR<sup>51,122</sup>. Igualmente algunos autores sugieren que el seguimiento debería ser diferente en algunos de estos grupos<sup>156</sup>.

La mediana de edad de estas personas fue de 51 años; la mayoría se encontraba entre los 40 y 64 años. Más de la mitad eran mujeres (58%).

El 30% de los individuos del cribado (n=53) acudieron a la Unidad de Consejo Genético (UCG) derivados desde los Servicios de Oncología Médica de sus hospitales de referencia. El resto procedían principalmente de los Servicios de Gastroenterología (44 individuos) y de la propia UCG (47 individuos). Al Departamento de Salud 20 de la Comunidad Valenciana pertenecían la mayoría (111 individuos); el segundo en orden de frecuencia fue el Departamento 19 de Salud, correspondiente a los hospitales de Alicante y de San Vicente Raspeig (30 individuos). Esta distribución obedece a que estos fueron los Servicios y Departamentos que más personas derivaron a la UCG del HGU de Elche (ver apartado de Resultados: Descripción General de la Serie).

Se trataba, en su mayoría, de personas con un nivel cultural medio-bajo: estudios primarios (62%; 110 individuos); el 18% (32 individuos) tenía estudios secundarios; un 10% (18 individuos) tenía estudios superiores; y otro 10% (17 individuos) no tenía ningún tipo de estudios. El 65% del total tenía una situación laboral activa; los restantes (35%) estaban desempleados, jubilados, de baja laboral o eran amas de casa o estudiantes. Estas características, igualmente, se adaptan a las de la muestra global estudiada y de la población de la que derivaba: el Sur de la Comunidad Valenciana que se trata fundamentalmente de una zona industrializada, en la que gran parte de la población se dedica al sector terciario y secundario.

#### 4.2. Características clínico-patológicas

Para el seguimiento se incluyeron 97 individuos que habían tenido cáncer antes del inicio del estudio y el resto (80 individuos) eran familiares sanos. De los afectados, 73 (75,23%) se habían diagnosticado de CCR y 15 (15,46%) de cáncer de endometrio. Tres pacientes (3%) habían tenido un cáncer de estómago, y otro un tumor de vías urinarias, mientras que el resto presentaba tumores no considerados dentro del espectro del síndrome de Lynch (mama, sarcoma, linfoma y cáncer de cabeza y cuello).

El CCR y el de endometrio son los dos tipos de cáncer que ocurren con más frecuencia en el síndrome de Lynch, y para los que, como veremos más adelante, se centran la mayoría de las recomendaciones preventivas. Sin embargo, otros tipos de cáncer, menos comunes que el CCR y el cáncer de endometrio, afectan con más frecuencia a los individuos con este síndrome que a la población general: cánceres de intestino delgado, estómago, tracto urinario superior, ovario, vías biliares y tumores cerebrales. Se estima que el riesgo de estos tumores es de aproximadamente 2-15%. El cáncer de mama también se ha observado en miembros de familias con CCHNP y, en algunos casos con mutación germinal en los genes MMR<sup>157-159</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado con certeza que haya un mayor riesgo de cáncer de mama asociado al síndrome de Lynch. Igualmente, sucede con el cáncer de próstata, que al menos un

artículo lo relacionó con este síndrome<sup>160</sup>, con varios casos publicados de sarcomas<sup>161,162</sup>, o el caso de un paciente con 3 CCR y un linfoma no Hodgkin de células B asociado a una mutación germinal de *MSH2*<sup>163</sup>. De cualquier modo, se dispone de pocos estudios con el suficiente número de casos para realizar una estimación real de la incidencia a de todos estos tumores en las familias con el síndrome de Lynch, lo que sería imprescindible para justificar los ensayos que evaluaran intervenciones preventivas prometedoras en otros tipos de cáncer<sup>164</sup>.

Entre los individuos seleccionados para el seguimiento que tenían CCR (n = 73), en el 48,35% el tumor estaba localizado proximal o en el colon transversal, y hubo 10 casos con diferenciación mucinosa, uno con células en anillo de sello y un adenocarcinoma medular. La mayoría de estos individuos se diagnosticaron en estadios precoces, y sólo el 29,4% tenían metástasis a la presentación. La cirugía de elección del tumor primario fue la resección parcial (hemicolectomía derecha o izquierda), excepto en 6 casos que se optó por una colectomía subtotal. Del mismo modo, 52 individuos (71,23%) recibieron quimioterapia para el tratamiento del cáncer colorrectal.

En cuanto a las 15 mujeres con el diagnóstico de cáncer de endometrio, cuando se seleccionaron para el cribado del síndrome de Lynch, 13 tenían adenocarcinomas de tipo endometriode, que es el que se asocia con más frecuencia al síndrome de Lynch. Aunque en nuestro estudio no se valoraron otros criterios morfológicos del tumor (presencia de infiltración de linfocitos, heterogeneidad tumoral incluyendo tumores desdiferenciados) y la localización (en el útero inferior)<sup>165</sup>.

Del mismo modo, antes de comenzar el seguimiento, hasta 19 individuos (19,6%) se habían diagnosticado de más de un cáncer: 14 de dos; 3 de tres tumores primarios; y 2 de 4. La mayoría, tuvieron varios CCR, CCR y cáncer de endometrio, aunque hubo otras múltiples combinaciones, como la de una paciente que tenía cáncer de endometrio y de ovario de células claras, que es una asociación que se ha descrito que podría ser bastante indicativa del síndrome<sup>165</sup>.

Ocho individuos estaban colectomizados cuando se inició el cribado. Todos los individuos colectomizados estaban afectados de cáncer, y la intervención se les realizó en el momento del tratamiento del cáncer. Sus edades estaban comprendidas entre los 28 y los 85 años; aunque 5 de ellos tenían menos de 42 años. Sólo un paciente tenía tres tumores sincrónicos colónicos en el momento de la colectomía subtotal (uno de ciego y dos de rectosigma); y otros 4 presentaban pólipos adenomatosos (2 de ellos un número entre 15 y 20). Casi todos los pacientes tratados con la colectomía subtotal tenían una importante carga familiar de cáncer, cuatro cumplían criterios de Ámsterdam I/II y tres cumplían criterios de Bethesda modificados 4 y 5. Como ya se ha señalado anteriormente, la colectomía se considera una opción válida en los pacientes con síndrome de Lynch que se diagnostican de un CCR, principalmente en los más jóvenes<sup>85</sup>, y también en aquéllos con adenomas recurrentes o con alto grado de displasia o patrón de crecimiento vellosa o que sean irreseccables endoscópicamente<sup>51,166</sup>. En un estudio (de dos centros) se describieron los tipos de cirugía realizadas a pacientes con CCR pertenecientes a familias con criterios de Ámsterdam, y se compararon las tasas de cirugías para cáncer metacrónicos seguidas de la primera operación. La tasa global de segundas cirugías por cáncer metacrónico fue de 23% en pacientes con colectomía derecha inicial, 17% si colectomía total o subtotal, y 44% si se hizo una segmentectomía inicialmente. Los dos centros tuvieron tasas significativamente diferentes de resección de cánceres metacrónicos<sup>45</sup>.

De las 102 mujeres que recibieron recomendaciones de cribado de alto riesgo de cáncer de colon hereditario no polipósico, a 23 (22,55%) se les había realizado una histerectomía y doble anexectomía previa al cribado. De ellas, la intervención se había realizado por cáncer en 19 casos (82,6%) (18 por cáncer de endometrio y una por cáncer de cérvix uterino) y a 4 por otros motivos. Ninguna se había intervenido como prevención primaria.

#### 4.3. Características de la historia familiar

Los 177 individuos incluidos para la realización de cribado de alto riesgo de cáncer de colon hereditario no polipósico pertenecían a 86 familias diferentes. El rango de individuos que recibió recomendaciones en cada familia osciló de 1 a 12, siendo la mediana de 1,5 miembros.

El 40% (n = 34) de las familias incluidas en el seguimiento tenían alguno de sus miembros con pólipos adenomatosos en el colon. Más del 70% tenían familiares de primer o segundo grado con CCR, mientras que más del 30% tenían familiares de primer o segundo grado con cáncer de endometrio.

En 160 casos se sugería una transmisión materna o paterna. El cáncer más frecuente en los progenitores afectados fue el CCR (73 casos), seguido de cáncer de endometrio (21 mujeres, cuando la transmisión era por línea materna).

#### 4.4. Análisis molecular y genético

En 76 individuos se realizó el análisis de la IMS. De ellos, sólo 23 (30,26%) presentaron inestabilidad. El análisis de la expresión de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6 por inmunohistoquímica se realizó en 72 tumores, de los en que 27 casos hubo pérdida de expresión de alguna proteína. En dos casos hubo pérdida de expresión de las 3 proteínas (MLH1, MSH2 y MSH6), en 9 de MSH2 y MSH6, en 11 de MLH1, en 4 de MSH6 y en uno de MSH2 solo.

Se realizó el análisis genético a 129 individuos pertenecientes a 61 familias diferentes. En 5 casos fueron estudios directos de análisis realizados en otros centros sanitarios. En las 56 familias restantes se identificaron 14 familias (25%) con mutaciones patogénicas en los genes reparadores: 3 en MLH1, 8 en MSH2 y 6 en MSH6. En total se identificaron 29 portadores de mutaciones pertenecientes a estas familias (entre casos índice y familiares a riesgo). Todos estos individuos portadores de mutación fueron seleccionados para llevar un seguimiento.

En los individuos de presentación más tardía, con pérdida de expresión de la proteína MLH1, se recomienda el estudio de la hipermetilación del promotor de *MLH1* o de la mutación

V600E de *BRAF*<sup>167</sup>, que en nuestra serie no se llevó a cabo porque al comienzo del estudio no se había incorporado todavía a nuestro análisis de decisiones. Por este motivo, se realizaron más estudios genéticos de *MLH1* de los esperados si se hubieran tenido en cuenta estas recomendaciones. Igualmente, sucedió con el gen *MSH6*, que se analizó en 8 casos índice en los que no había inestabilidad. En estos casos se siguieron las recomendaciones de algunos autores que sugerían analizar de este gen pese a los resultados de los estudios moleculares, ya que la presencia de mutaciones en este gen se asociaba con menor frecuencia a la IMS en el tumor<sup>93</sup>. En nuestra serie, ninguno de estos 8 individuos tuvo una mutación patogénica.

## 5. ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES DE CRIBADO

El riesgo de cáncer es importante y clínicamente muy trascendente en las familias con síndrome de Lynch. Se estima que los portadores de mutación en los genes MMR tienen un riesgo de CCR o cáncer de endometrio del 70% a los 70 años, lo que justifica las recomendaciones actuales de un seguimiento precoz, continuado e intensivo para estos cánceres<sup>167</sup>.

Se ha demostrado que los miembros de las familias con CCHNP que realizan procedimientos de cribado tienen menor riesgo de desarrollar cáncer relacionado con CCHNP y menores tasas de mortalidad que los que no realizan ningún seguimiento. Sin embargo, todos estos estudios, aunque son relevantes, tienen limitaciones. La supervivencia se incrementa en los miembros de las familias con el síndrome que se hacen cribado colonoscópico, de manera independiente al estatus mutacional<sup>70,168</sup>. Sin embargo, se dispone de menos evidencia sobre los beneficios del cribado para otras formas de cáncer relacionado con CCHNP<sup>79,80</sup>.

Además, hay poca información sobre los riesgos potenciales asociados a los estudios genéticos y al cribado de los cánceres relacionados con CCHNP. Los datos sugieren que los individuos con mutaciones en los genes MMR no presentan un impacto psicológico importante si el proceso de asesoramiento y estudio se realiza en un centro especializado, como es una Unidad de Consejo Genético (UCG). El asesoramiento antes del estudio molecular y genético se



ha demostrado que es eficaz para incrementar los conocimientos sobre el CCHNP y que el individuo pueda centrar sus expectativas sobre el procedimiento de estudio; así como, incrementar la satisfacción con las decisiones adoptadas, y reducir los niveles de ansiedad o malestar entre los miembros de la familia afectados o no de cáncer en relación con el síndrome<sup>45</sup>.

En nuestro estudio pretendimos conocer cómo los individuos seleccionados de alto riesgo de síndrome de Lynch, por criterios clínicos y moleculares, cumplían las recomendaciones de seguimiento pautadas. El cumplimiento o adherencia a las recomendaciones se evaluó por la realización de las mismas a la frecuencia requerida. Estas pautas se ajustaban a las recomendaciones de cribado internacionales para este síndrome<sup>52</sup>. El tiempo medio de seguimiento desde el inicio del cribado fue de  $27,57 \pm 10,9$  meses.

### 5.1. Seguimiento colonoscópico

Las guías actuales recomiendan la realización de colonoscopia cada 1-2 años comenzando a la edad de 20-25 años, o 10 años antes del primer diagnóstico de cáncer de colon en la familia. El intervalo entre colonoscopias pasará a ser anual a partir de los 40 años, dado que el riesgo de CCR se incrementa con la edad<sup>86</sup>.

Järvinen y sus colaboradores fueron los primeros que sugirieron el beneficio del cribado colonoscópico en el síndrome de Lynch en un estudio observacional de 15 años de duración<sup>70</sup>. La incidencia de CCR se comparó en 2 cohortes de miembros a riesgo de 22 familias. El CCR se desarrolló en 8 sujetos (6%) que seguían el cribado, en comparación con 19 familiares que no seguían recomendaciones de cribado (16%;  $p = 0,014$ ), lo que suponía una reducción en el riesgo de cáncer del 62%. Vasen et al. encontraron 5 cánceres de intervalo en pacientes con síndrome de Lynch cuando el seguimiento se realizaba a 3,5 años de una colonoscopia negativa<sup>112</sup>. La incidencia de CCR fue relativamente alta en estos pacientes, lo que sirve de argumento para defender que los intervalos de las colonoscopias no deben ser superiores a 1-2 años. Para demostrar la eficacia del programa de cribado holandés, de Jong y sus

colaboradores compararon las tasas de mortalidad por CCR antes y después de 1990. Su estudio demostró un 70% de descenso de la mortalidad por CCR tras el comienzo del cribado con colonoscopia<sup>169</sup>.

En nuestro estudio se indicó el seguimiento colonoscópico a 163 individuos con síndrome de Lynch. De estos, 125 (77%) se realizaron, al menos, una colonoscopia de cribado; 37 individuos (23%) no se realizaron ninguna colonoscopia durante el seguimiento. El 57,2% de los casos (n = 99) siguieron las recomendaciones pautadas.

En un estudio italiano que incluyó 331 individuos pertenecientes a 22 familias con criterios clínicos de CCHNP, sólo 199 (60,12%) de estos aceptaron realizarse un seguimiento colonoscópico<sup>72</sup>. Esta cifra fue parecida a la de nuestro estudio (cumplimiento del cribado colonoscópico del 57,2%). Los motivos que llevaron a estos individuos a rechazar o incumplir el seguimiento no se analizaron en nuestro estudio ni en el estudio italiano. Cabe destacar que en nuestra muestra, un 10% de los casos se realizaron más colonoscopias de las pautadas; el motivo no se valoró pero podría ser por miedo al cáncer o por causas médicas que indicaran el adelantamiento de la prueba.

La edad media de los individuos a los que se les indicó seguimiento colonoscópico en nuestra serie fue de  $49,4 \pm 14,6$  años (rango de 25 a 88 años). La edad media de los cumplidores fue de  $47,99 \pm 13,99$  años (rango = 22-85 años) y la de los no cumplidores de  $51,26 \pm 15,29$  años (rango = 26-88 años); no hubo una diferencia significativa entre la edad de los cumplidores o no del cribado colonoscópico ( $p = 0,210$ ). Por otra parte, destacó que los grupos entre 40-49 y 60-69 años fueron los que más colonoscopias por encima de las pautadas se realizaron. Esto último podría obedecer a una mayor sensibilización con el cribado a estas edades, pero esto no se demostró en nuestro estudio. En un estudio que incluyó a 178 individuos con alto riesgo de CCR (27 criterios de Ámsterdam I; 43 pertenecientes a familias con CCR) que recibieron asesoramiento para la realización de colonoscopias periódicas, se encontró que el 72% cumplieron las recomendaciones pautadas<sup>170</sup>. Los cumplidores fueron

significativamente más jóvenes que los no cumplidores y hubo una tendencia no significativa a que también fueran más cumplidores los que tenían un nivel educativo más alto y los portadores de mutación.

Un tema de discusión actual es hasta qué edad recomendar el cribado colonoscópico del CCHNP. En nuestra serie se incluyeron personas de hasta 88 años. A partir de los 80 años el riesgo de CCR se considera bajo. Los investigadores recomendaron mantener el seguimiento hasta aproximadamente los 80 años en personas con buen performance status<sup>76</sup>. Las guías europeas aconsejan que la decisión del límite superior de edad de seguimiento se tome de manera individualizada<sup>51</sup>.

Al igual que la edad, ningún otro de los factores epidemiológicos analizados en nuestra serie (sexo, nivel de estudios, situación laboral, Servicio de procedencia y Departamento de Salud de origen) influyeron de manera significativa en que se cumplieran mejor las recomendaciones de seguimiento colonoscópico pautadas. La mayoría de los individuos incluidos en el cribado eran analfabetos o sólo tenían estudios primarios; en este grupo hubo una tendencia no significativa a que cumplieran mejor el cribado colonoscópico respecto a las personas con más estudios ( $p = 0,07$ ), la explicación a este hecho no resulta fácil. Al igual que la situación laboral, que no hubo diferencias significativas en la realización de las colonoscopias entre los trabajadores activos y otros (amas de casa, estudiantes, parados, etc).

Pocos autores han analizado si factores epidemiológicos pueden condicionar el cumplimiento del cribado. En un estudio que analizó el cumplimiento del cribado de cáncer de mama y colon en mujeres chinas que vivían en Estados Unidos, se vio que las barreras culturales y lingüísticas podían ser importantes<sup>171</sup>. En otro estudio se sugirió que las personas desempleadas se adherían peor a las recomendaciones de cribado colonoscópico en individuos con CCHNP<sup>172</sup>.

En una revisión reciente sobre el cribado del cáncer de mama, las mujeres con peor acceso sanitario cumplían peor las recomendaciones sobre las mamografías<sup>173</sup>. En nuestro estudio, la

mayoría de los individuos con recomendaciones de cribado colonoscópico procedían de los Departamentos de Salud 19 y 20 de la Comunidad Valenciana, y de los Servicios de Oncología Médica, Digestivo y de la propia UCG. El 92,5% de los casos se realizaron las colonoscopias en su hospital de referencia. Aunque en este estudio no se registró, no hubo problemas de acceso a las colonoscopias en los hospitales de referencia salvo en casos puntuales, que se subsanaron desde la UCG. Ni el Departamento ni el Servicio de origen influyeron en el cumplimiento del cribado.

El antecedente personal que se mostró más importante para la adhesión al seguimiento colonoscópico en nuestro estudio fue el estatus de afectado o no de cáncer. Las personas a riesgo cumplieron significativamente mejor el cribado colonoscópico que las que habían tenido cáncer previamente ( $p = 0,016$ ). Los familiares se adhirieron mejor al seguimiento colonoscópico que los casos índice, especialmente los que no tenían un diagnóstico previo de cáncer ( $p = 0,044$ ). Teniendo en cuenta que uno de los principales objetivos del consejo genético en cáncer es evitar la aparición de tumores y sus consecuencias en personas a riesgo, que éstas sean las más implicadas en la realización de las colonoscopias puede sugerir un éxito del programa.

Por otra parte, interesa resaltar que, en nuestro estudio, el estado mutacional MMR no influyó en el cumplimiento del cribado colonoscópico ( $p = 0,695$ ). De los 29 individuos portadores de una mutación patogénica que se incluyeron, sólo 17 (58,62%) se adhirieron correctamente a las recomendaciones pautadas para reducir el riesgo de CCR con colonoscopia (frente a un 54,6% de los no portadores). Nuestros resultados concuerdan con los de Hadley y sus colaboradores<sup>172</sup>. Estos autores analizaron datos del cribado colonoscópico antes y después del consejo y estudio genético (6 y 12 meses después) en 17 pacientes con mutación MMR y en 39 individuos sin mutación. El uso del cribado colonoscópico y la adherencia a las recomendaciones, descendió en los individuos que no eran portadores de mutación antes y después del estudio genético. Entre los portadores de mutación, no hubo un incremento

significativo ( $p = 0,24$ ) del cribado colonoscópico tras la realización del estudio respecto a lo que realizaban antes de conocer que eran portadores. Se adhirieron a las recomendaciones más individuos sin mutación que portadores de mutación (87% v 65%). El estado mutacional se asoció a menor adherencia a las recomendaciones del cribado (odds ratio [OR]: 7,5;  $p = 0,02$ ). Por el contrario, Hughes C y su grupo<sup>174</sup> publicaron un estudio prospectivo que incluyó 98 individuos a riesgo de familias con CCHNP, evaluó la adherencia a las recomendaciones del cribado colonoscópico. En este estudio, los portadores de mutación se realizaron más colonoscopias que los individuos que no se hicieron estudio genético o cuyo resultado fue negativo (OR: 12, IC 95%, 3,42-42,96;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en el uso de la colonoscopia entre los no portadores y los que no tenían el estudio genético hecho (OR 0,60, IC 95%, 0,28-1,29;  $p = 0,19$ ). Un estudio australiano también mostró mayor adherencia a las colonoscopias en portadores de mutaciones MMR que en los no portadores ( $p < 0,001$ )<sup>175</sup>.

En la actualidad, no se dispone de datos que exploren cómo el genotipo *MMR* influye en la elección de distintas opciones de manejo y sus resultados, por lo que el cribado no debe diferir respecto al de los individuos diagnosticados de síndrome de Lynch sin mutación identificada. Algunos autores han sugerido que los miembros de familias con mutaciones en *MSH6* podrían comenzar el cribado más tarde, a los 30 años, ya que la aparición de CCR en estas familias es más tardía<sup>3</sup>. Por el contrario, el incremento del riesgo de CCR en los portadores de mutaciones en *MLH1* respecto a otros genes podría justificar un manejo más intensivo en estas familias<sup>176,177</sup>.

En nuestro estudio también se evaluaron los antecedentes familiares que influían en el seguimiento adecuado de la colonoscopia de cribado: una edad menor a 40 años en el primer diagnóstico de cáncer en la familia (67,2% vs 50%;  $p=0,030$ ) y tener  $\geq 2$  familiares de segundo grado afectados de CCR (66,7% vs 48,1%;  $p=0,02$ ), se relacionaron de manera significativa con el cumplimiento de las recomendaciones.

En un estudio inglés, prospectivo, observacional, se evaluaron los beneficios del seguimiento con colonoscopia en personas con historia familiar de CCR (de 1 a 3 o más familiares de primer grado con CCR)<sup>156</sup>. A todos los individuos se les ofreció seguimiento colonoscópico a partir de los 25 años, a intervalos de 5 o 3 años si se diagnosticaban de adenomas, y posteriormente, a los individuos con historia familiar de CCR se les proporcionó cada 1-3 años. Se incluyeron 1678 individuos, de los que 1143 (pertenecientes a 740 familias) se realizaron al menos 2 colonoscopias: 652 se hicieron 3 o más, en un periodo de seguimiento que duró más de 16 años. La distribución de la edad y el sexo en la primera colonoscopia no fue diferente en el grupo con 2 o más colonoscopias realizadas que en el total de 1678 individuos, pero los individuos con mayor carga familiar fueron los que con mayor probabilidad repetían las colonoscopia de cribado. Al analizar el número mediano de años entre colonoscopias sucesivas, se observó que éste era de 3,3 años entre los individuos que cumplían criterios de Ámsterdam I/II; mientras que superaba los 5 años (5,1 años), si sólo había un miembro de la familia con CCR por debajo de los 45 años y ningún otro caso familiar.

## 5.2. Seguimiento ginecológico

A diferencia del cribado del cáncer de colon, el de cáncer de endometrio no se ha demostrado en la población general por la baja prevalencia de esta enfermedad, las tasas altas de supervivencia, y porque el sangrado vagina en postmenopáusicas se considera un síntoma precoz. Además, no se dispone de datos de la sensibilidad y especificidad del cribado del cáncer de endometrio. En mujeres con el síndrome de Lynch, el riesgo de esta enfermedad a lo largo de la vida es alto y muchas mujeres a riesgo son premenopáusicas<sup>178</sup>. El cribado de cáncer de endometrio se considera razonable en esta población de alto riesgo. Las modalidades que se han sugerido incluyen la ecografía transvaginal y el aspirado endometrial<sup>179</sup>. La ecografía transvaginal con medición y evaluación del grosor del endometrio se ha analizado en varios estudios de mujeres de alto riesgo. En dos estudios se concluyó que su eficacia era escasa por su elevada tasa de falsos positivos<sup>79,80</sup>. No se dispone de estudios

prospectivos que hayan evaluado la eficacia de la biopsia endometria sola para el cribado de las mujeres con síndrome de Lynch. Sin embargo, un estudio finlandés evaluó la combinación del muestreo endometrial y ecografía en 175 mujeres con mutaciones en *MLH1*, *MSH2* o *MSH6*<sup>81</sup>. Aunque no hubo una diferencia significativa en los resultados, en 11 pacientes se detectó cáncer por el cribado en comparación con 83 mujeres de las mismas familias que se diagnosticaron con síntomas de cáncer de endometrio. Seis de los cánceres diagnosticados por el cribado se detectaron en la biopsia pero no se habían sospechado con la ecografía transvaginal. Actualmente se considera que el aspirado endometrial es el procedimiento más recomendado en las mujeres con síndrome de Lynch, comenzando a los 30-35 años. La ecografía transvaginal podría ayudar a valorar los ovarios y también se recomienda anualmente a partir de la misma edad (30-35 años)<sup>3</sup>.

En nuestro estudio, 91 mujeres con síndrome de Lynch participaron en el cribado ginecológico para cáncer de endometrio y de ovario. Las recomendaciones de seguimiento consistieron en exploración ginecológica, ecografía transvaginal y aspirado endometrial anualmente. El 85,7% de las mujeres se realizaron la exploración ginecológica y la ecografía transvaginal en, al menos, una ocasión durante el periodo de seguimiento. Sin embargo, pese a que se realizaron recomendaciones (verbales y por escrito) de realización de aspirado endometrial, en ningún caso se realizó esta prueba salvo que se detectara alguna anomalía; del total se realizó aspirado endometrial en 3 mujeres (3,3%) ante la sospecha ultrasonográfica de cáncer. El motivo de el aspirado endometrial no se realizara obedeció principalmente a que se desestimó por los ginecólogos que realizaban las exploraciones, posiblemente por falta de información sobre los beneficios del mismo en la población de alto riesgo de síndrome de Lynch. En un estudio publicado recientemente sobre la aceptabilidad de las estrategias de cribado para cáncer de endometrio en mujeres con síndrome de Lynch, la ecografía transvaginal fue más aceptada que la histeroscopia u otras formas de toma de biopsia endometrial<sup>180</sup>. En un estudio australiano que analizó los motivos de no realización de aspirado

endometrial en el seguimiento de síndrome de Lynch, encontró que en las mujeres no portadoras de mutación eran: una percepción baja del riesgo de cáncer de endometrio y que no se recomendara por los médicos<sup>175</sup>.

Ninguna de las variables sociodemográficas analizadas en nuestro estudio (edad, nivel de estudios, situación laboral, Servicio y Departamento de Salud de procedencia) influyó en la adhesión a las recomendaciones del cribado ginecológico. La tasa de cumplimiento global de las recomendaciones, si exceptuamos la realización de aspirado endometrial, fue del 44%. Aunque la mayoría de las mujeres a riesgo se efectuaron durante el seguimiento alguna exploración del cribado, la mayoría no tuvieron una adhesión al mismo y no siguieron la frecuencia de las recomendaciones de manera correcta. Una posible explicación podría ser el que la realización de exploraciones normales pudiera aportar a las mujeres una falsa sensación de encontrarse fuera de riesgo, aunque estas apreciaciones no se evaluaron en la presente investigación.

Al igual que se observó con las colonoscopias, los familiares se adhirieron mejor al cribado ginecológico que los probandos ( $p = 0,028$ ); mientras que ni el tipo de tumor diagnosticado previamente, ni el estadio tumoral (precoz o avanzado), ni el estado mutacional, ni la presencia de múltiples tumores ni de múltiples adenomas afectaron al cumplimiento de las pautas de cribado ginecológico con exploración ginecológica y ecografía transvaginal. Collins y sus colaboradores<sup>175</sup> en un estudio que investigó los factores que influían en la realización de ETV y aspirado endometrial en el cribado del síndrome de Lynch, un año después de hacerse un análisis genético, determinó que estas recomendaciones se cumplían mejor por las portadoras de mutación cumplían mejor que por las no portadoras (47% versus 10%,  $p = 0,004$ , para ETV, y 53% versus 5%,  $p < 0,001$ , para el aspirado endometrial, respectivamente).

Aunque las mujeres con mayor carga familiar (criterios de Ámsterdam) se adhirieron mejor al cribado que las que tenían menos antecedentes familiares, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,099$ ). Por el contrario, una variable que resultó relevante



para el cumplimiento de los seguimientos ginecológico fue la presencia de familiares con cáncer de endometrio; a mayor número de familiares (0, 1 y 2 ó más), el cumplimiento mejoraba (familiares primer grado,  $p = 0,009$ ; familiares de segundo grado,  $p = 0,059$ ).

### 5.3. Otros tipos de cribados

---

La endoscopia digestiva alta se recomienda en las familias con síndrome de Lynch en las que haya cáncer gástrico o de intestino delgado, además de en las familias de origen oriental en las que el cáncer gástrico es más frecuente. Por otra parte, se aconseja que los individuos con síndrome de Lynch que tengan historia familiar de cáncer de pelvis renal o uréter y/o hematuria realicen ecografía y análisis de orina de manera anual, comenzando a los 30 años o ante la primera evidencia de hematuria. La evidencia sobre el beneficio en la supervivencia del cribado del cáncer de estómago, de intestino delgado y de los tumores urológicos es escasa, pero se considera que estas recomendaciones son prudentes<sup>3</sup>.

En nuestro estudio, sólo se recomendó endoscopia digestiva alta a 31 individuos, y seguimiento urológico en 16 casos; 4 de los mismos también recibieron indicaciones de cribado de cáncer gástrico. De estos 43 individuos, sólo 10 (23,35%) cumplieron adecuadamente las indicaciones de cribado recibidas. No se pudo establecer ninguna comparación entre las personas que se adhirieron al cribado para estos tumores y los que no porque la muestra era insuficiente.

La edad mediana de los individuos a los que se les recomendó la realización de gastroscopias fue de 46 años (rango = 37-79 años). El 71% eran mujeres, pero sólo 3 de éstas cumplieron las recomendaciones adecuadamente. Igual sucedió con los 9 hombres que tuvieron indicación de gastroscopia, sólo 1 de ellos realizó el cribado gastroscópico de manera correcta. Los pacientes que realizaron bien el seguimiento de los tumores de estómago no tenían estudios o sólo primarios. La edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia de las personas que cumplieron o no el seguimiento gastroscópico no fue estadísticamente diferente ( $p = 0,452$ ).

Seis de los 16 individuos (38%) con indicación de seguimiento urológico siguieron las pautas recomendadas. El rango de edad de estos individuos osciló entre los 37 y 65 años. Dos mujeres y 4 hombres realizaron correctamente las indicaciones. Entre los pacientes que recibieron recomendaciones de cribado urológico, 6 tenían cáncer. Además 7 personas tenían una mutación identificada en alguno de los genes MMR; aunque sólo 4 de ellos se realizaron en alguna ocasión los procedimientos del cribado de los tumores urológicos.

## 6. IMPACTO DEL CRIBADO

El cribado del cáncer CCR disminuye el riesgo de cáncer y mejora la supervivencia global de los individuos con síndrome de Lynch<sup>70</sup>.

La extirpación de los adenomas se relaciona con un descenso del riesgo de CCR. Un estudio finlandés, de 420 individuos portadores de mutación relacionada con síndrome de Lynch, evaluó, de manera prospectiva, el riesgo acumulado de desarrollar adenoma colorrectal o carcinoma en el seguimiento colonoscópico<sup>181</sup>. El riesgo acumulado de adenoma a los 60 años fue aproximadamente del 68% en hombres y del 48% en mujeres. El riesgo acumulado de CCR a los 60 años con un seguimiento cada 2-3 años fue del 35% en hombres y del 22% en mujeres. Aproximadamente la mitad de los adenomas se localizaron proximales a la flexura esplénica.

En nuestro estudio, se detectaron pólipos adenomatosos en el 26% de los individuos que se realizaron colonoscopias durante el periodo de seguimiento. El número de colonoscopias con adenomas no difirió entre hombres y mujeres; mientras que la cantidad de pólipos detectados en cada colonoscopia y el total de pólipos adenomatosos extirpados con el cribado colonoscópico fue superior en los hombres que en las mujeres ( $p = 0,005$  y  $p = 0,05$ , respectivamente).

Rijcken y colaboradores<sup>182,183</sup> estudiaron 100 adenomas relacionados con CCHNP (25 de individuos portadores de mutación MMR, y 75 de miembros de familias con criterios de Ámsterdam I) y los compararon con 152 adenomas esporádicos. El 50% de los adenomas cólicos en los casos de CCHNP se encontraron en el colon proximal, en comparación con el 26%

en los casos esporádicos. Además, entre los casos familiares, los adenomas proximales progresaron a displasia de alto grado más frecuentemente que los adenomas distales, y tenían un grado de displasia mayor que los adenomas distales ( $p < 0,001$ ). Los adenomas en los casos familiares fueron más pequeños que los esporádicos, los adenomas proximales familiares  $\geq 5$  mm tenían displasia más severa que los pólipos esporádicos proximales.

En nuestro estudio no se registraron las características histológicas de los adenomas cólicos extirpados durante el cribado.

Algunas series, han indicado que los adenomas en el síndrome de Lynch son típicamente planos y pequeños, proximales y con alto riesgo de transformación maligna. Varias técnicas se investigan para mejorar su detección, como la cromoendoscopia con carmín índigo o azul de metileno y la imagen de banda estrecha (NBI). Hurlstone y colaboradores<sup>184</sup> estudiaron a 25 personas con criterios de Ámsterdam I con colonoscopia convencional y cromoscopia. Se compararon ambas técnicas y se vio que la cromoscopia identificaba más adenomas pediculados ( $p = 0,001$ ) y adenomas planos ( $p = 0,004$ ), lo que podría sugerir que mejoraría de manera significativa la detección de neoplasias. Lecomte y su grupo<sup>185</sup> compararon la colonoscopia convencional con la cromoendoscopia utilizando carmín índigo esparcido por el colon proximal. La cromoscopia aumentaba la detección de adenomas en el colon proximal de 3/33 a 10/33 ( $p = 0,005$ ). Una conclusión a estos estudios es que la colonoscopia a intervalos frecuentes es útil para detectar adenomas planos y rápidamente progresivos. La cromoendoscopia y otras técnicas relacionadas podrían mejorar la tasa de detección, pero todavía no se consideran estándar.

Järvinen en su estudio observacional que comparó la incidencia de CCR en dos cohortes de individuos de alto riesgo de 22 familias. El CCR se desarrolló en 8 individuos del cribado (6%), en comparación con 19 familiares que no se siguieron (16%;  $p = 0,014$ ). Todos los CCR en el grupo del cribado estaban localizados, no causaron muertes, en comparación con las 9

muerres relacionadas con los que habían rechazado realizarse colonoscopia (aunque este estudio no era aleatorizado ni controlado).

Durante el periodo de seguimiento de nuestro estudio (media = 27,57 meses), 5 pacientes (4%) se diagnosticaron de CCR (uno de ellos tenía dos tumores sincrónicos): 3 de ellos habían cumplido el cribado colonoscópico adecuadamente y tenían colonoscopias previas normales con un intervalo de 12-14 meses; una de las pacientes se diagnosticó de los dos tumores sincrónicos su primera colonoscopia de cribado; y la otra paciente había rechazado realizarse colonoscopias previamente y se diagnosticó por la sintomatología. Esta última era la paciente tuvo un tumor más avanzado (T3 N2 M0, estadio III). Hubo otro paciente que se presentó con un cancer de recto con ganglios positivos (T3 N1 M0), mientras que el resto tenían estadios más precoces. El seguimiento de nuestro estudio fue muy corto para poder explorar otros parámetros sobre los resultados del cribado colonoscópico.

La evidencia del cribado de los tumores ginecológicos (cáncer de endometrio y de ovarios) en el síndrome de Lynch es insuficiente, y los datos disponibles son de escasa calidad, o conflictivos para determinar con seguridad sus beneficios y riesgos<sup>3</sup>. En un estudio se utilizaron la ecografía transvaginal (ETV) y el marcador CA 125 para el seguimiento de 41 mujeres (35 premenopáusicas y 6 postmenopáusicas) diagnosticadas de síndrome de Lynch por ser portadoras de mutación o cumplir criterios de Ámsterdam<sup>80</sup>. Con una mediana de seguimiento de 5 años, los resultados de la ecografía de 17 de 179 mujeres (0,9%) sugirieron malignidad, por lo que se les realizó biopsia endometrial. En estas pacientes, sólo se detectaron 3 lesiones premalignas. Se diagnosticó un cáncer de intervalo tras manifestarse clínicamente. En otro estudio de cribado con ETV en 269 mujeres con síndrome de Lynch, se detectaron 2 casos de cáncer de endometrio, pero ambos se presentaron por síntomas<sup>79</sup>.

En nuestra serie se diagnosticaron 3 cánceres de endometrio durante el periodo de seguimiento. La ETV sugirió malignidad en 3 casos, de los que 2 se confirmaron con el aspirado endometrial. Por el contrario, el tercer caso que se detectó de cáncer de endometrio fue

manera incidental, durante una histerectomía más ooforectomía bilateral profiláctica en una paciente de 44 años con dos CCR sincrónicos (éstos dos tumores también se diagnosticaron por una colonoscopia de cribado). Estas 3 mujeres pertenecían a familias que cumplían criterios de *Ámsterdam II* y tenían múltiples cánceres; sólo en una de ellas se identificó una mutación patogénica en *MSH2* (delección de los exones 1-3). Por el contrario, no se diagnosticó ningún caso de cáncer de ovario durante el seguimiento con ETV.

El cribado de cáncer de ovario por medio de ETV en las mujeres con síndrome de Lynch no ha demostrado de manera clara sus beneficios, aunque se considera apropiado<sup>3,167</sup>. En un estudio multinacional que incluyó una cohorte de 6041 miembros de 261 familias con síndrome de Lynch por mutaciones en los genes *MLH1* o *MSH2*, se encontró que el riesgo a lo largo de la vida de cáncer de ovario en estas pacientes fue de 6,7% (IC 95%: 5,3-9,1), siendo mayor en los miembros de familias *MSH2* ( $p < 0,006$ ) y en mujeres nacidas después de 1950 ( $p < 0,008$ )<sup>164</sup>. El periodo de mayor riesgo de cáncer de ovario fue entre los 40 y 55 años; en este periodo se estimó un riesgo anual superior al 0,25%; aunque el riesgo en menores de 50 años también fue sustancial, entre el 2-12% dependiendo de la edad y del gen responsable. En la cohorte completa, 8 de los 72 cánceres de ovario se diagnosticaron antes de los 35 años; sólo 2 se diagnosticaron después de los 60 años. Otros artículos muestran un riesgo de cáncer de ovario similar<sup>104,186</sup>.

Como se señaló en el apartado anterior, en nuestra serie se indicó el cribado de otros tipos de tumores, cáncer gástrico y tumores de vías urinarias (pelvis y uréteres). El seguimiento fue irregular en la mayoría de los casos. No se detectó ningún caso de cáncer gástrico, mientras que hubo un diagnóstico de cáncer de pelvis renal en una paciente portadora de una mutación en *MSH2* (delección exones 6-10), que se había diagnosticado previamente de un cáncer de endometrio, y que posteriormente también tuvo un CCR. El tumor de vías urinarias de esta paciente se detectó por una tomografía axial computerizada (TAC) en el seguimiento de su

cáncer de endometrio; esta mujer no se había realizado previamente la citología de orina y la ecografía urológica que se le pautaron para el cribado.

El cribado del cáncer gástrico en el síndrome de Lynch es controvertido<sup>51</sup>. El riesgo de cáncer gástrico a lo largo de la vida es de aproximadamente un 6%. El mayor riesgo ocurre entre los 50-65 años; mientras que antes de los 50 años es raro. Nuestra sugerencia sería discutir los beneficios y riesgos del mismo con los miembros de las familias en los que pudiera estar indicado.

Se ha estimado un riesgo de tumores del tracto urológico en las familias con síndrome de Lynch cercano al 8% a lo largo de la vida. En el estudio de Watson<sup>164</sup>, las tasas fueron superiores a 1,6 veces en hombres que en mujeres, y 7 veces mayores en los portadores de mutaciones en *MSH2* que en *MLH1*. El riesgo estimado para hombres portadores de mutación en *MSH2* fue del 28%. El periodo de mayor riesgo fue entre los 50 y 70 años. Estos autores sugirieron que el cribado de tumores urológicos se considerara especialmente en portadores de mutaciones en *MSH2*. El cribado urológico en nuestro estudio fue muy errático, pero el único caso diagnosticado de cáncer de vías urinarias durante el seguimiento fue en una mujer portadora de un gran reordenamiento del gen *MSH2*. Sería interesante realizar estudios futuros para conocer la incidencia de tumores de vías urinarias en portadores de mutaciones en *MSH2* en nuestro medio. En familias finlandesas esta asociación no se ha demostrado, y factores ambientales podrían actuar como modificadores de riesgo<sup>187</sup>.

El cribado de otros cánceres asociados al síndrome de Lynch no se recomienda. Durante el periodo de seguimiento, en los individuos con recomendaciones de cribado del síndrome de Lynch de nuestro estudio, no se detectó ningún nuevo caso de otro tipo de tumores diferentes a los descritos anteriormente en este apartado.

Por último, resulta interesante indicar que en nuestro estudio no se realizó ninguna colectomía profiláctica en individuos a riesgo, sin diagnóstico de cáncer. Éste procedimiento no se recomendó en ningún caso sin una colonoscopia previa sugestiva de cáncer. La colectomía

profiláctica podría ser útil en pacientes muy seleccionados que muestren falta completa de adhesión al cribado colonoscópico, que tengan morbilidad que desaconseje la realización del mismo. Estos pacientes requerirán un asesoramiento genético extenso y por un equipo multidisciplinar que incluya cirujanos.

La cirugía ginecológica profiláctica ha demostrado reducir el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario en mujeres con síndrome de Lynch<sup>188</sup>. Schmeler y colaboradores<sup>87</sup> mostraron una reducción significativa de la incidencia acumulada de cáncer de endometrio en mujeres con síndrome de Lynch que se sometían a histerectomía profiláctica frente a las que no. Igualmente, ocurría con la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica, que reducía la incidencia de cáncer de ovario de manera significativa.

En nuestro estudio sólo se hizo profilácticamente una histerectomía más salpingo-ooforectomía bilateral, en el mismo acto quirúrgico que una colectomía por el diagnóstico en el cribado de dos CCR sincrónicos. En la pieza de histerectomía se halló un cáncer de endometrio precoz, por lo que esta intervención se consideró muy exitosa desde el punto de vista clínico y de la paciente. La paciente tenía 44 años, era portadora de una mutación en el gen *MSH2* (delección de los exones 1-3), y optó por la cirugía profiláctica ginecológica tras recibir información meticulosa sobre los pros y contras de la decisión. El equipo multidisciplinar encargado de asesorar a la paciente estaba compuesto de un oncólogo, ginecólogos, un gastroenterólogo, cirujanos, enfermeras, y un psicólogo. El asesoramiento por un equipo multidisciplinar y especializado se considera fundamental en estas circunstancias.

El número de cirugías profilácticas en nuestro estudio fue escaso, pero desconocemos si esto se debió a la preferencia individual del paciente en función del riesgo, o si la información que se aportó fue insuficiente para que en más casos se optara por estas medidas. Un seguimiento más prolongado también mostrará con más precisión la tasa de cirugías profilácticas en nuestro medio en pacientes con síndrome de Lynch. En un estudio australiano con un seguimiento de 1 año, el cumplimiento de las recomendaciones de cribado

colonoscópico y ginecológico fue alto, sin embargo, ningún individuo asintomático se realizó ninguna cirugía para reducir el riesgo, ni colectomía ni histerectomía ni salpingooforectomía profilácticas<sup>175</sup>.

En nuestro estudio no se examinaron los efectos adversos de las medidas del cribado ni de las cirugías profilácticas; del mismo modo, tampoco se evaluó el impacto psicológico de los procedimientos, aunque esto último está en fase de análisis actualmente. En este momento se dispone de poca información, la mayoría procedente de estudios retrospectivos, sobre los perjuicios asociados a las exploraciones del cribado o a las cirugías profilácticas en individuos con CCHNP. Los estudios publicados recogen menos de un 0,5% de daños relacionados con estas medidas<sup>68,189</sup>. Se han descrito cierto impacto psicológico negativo asociado a las colonoscopias<sup>190</sup>.



## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

---

1. Las características clínico-patológicas y familiares de los individuos con cáncer de colon hereditario no polipósico en la Unidad de Consejo Genético del Hospital General Universitario de Elche son semejantes a las de otros estudios publicados. El cáncer más frecuente en estas familias es el cáncer colorrectal (76%), seguido del de endometrio (14,4%); menos del 5% de los casos corresponden a cáncer de estómago, vías urinarias, ovario y tumores cerebrales.
  
2. Respecto a la detección de mutaciones germinales en los genes *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6*:
  - a) La tasa de detección de mutaciones germinales en nuestro medio es del 25%, similar a la referida en publicaciones internacionales.
  
  - b) Nuestra experiencia apoya el estudio de grandes reordenamientos de los genes *MMR* porque son responsables del 21,4% de las mutaciones identificadas.
  
  - c) Las mutaciones germinales en gen *MSH6* originan un gran número de casos de cáncer de colon hereditario no polipósico (43%); muy superior al 9% descrito en la literatura.
  
  - d) El cáncer de endometrio es muy frecuente en las familias con mutaciones en el gen *MSH6* (83,3%).
  
  - e) La característica clínica más importante para predecir la presencia de una mutación germinal en los genes *MLH1*, *MSH2* y/o *MSH6* es el diagnóstico de cáncer de

endometrio en la familia (riesgo 7,3 veces superior respecto al diagnóstico de cáncer colorrectal;  $P = 0,005$ ).

3. Respecto a las pruebas moleculares en el tumor:

- a) La inmunohistoquímica de las proteínas MMR complementa la inestabilidad de microsatélites, en el diagnóstico del cáncer de colon hereditario no polipósico; la combinación de ambas pruebas tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 42,8%.
- b) La estrategia de utilizar criterios clínicos (Ámsterdam I/II y Bethesda modificados) más datos de laboratorio (inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica de las proteínas MMR) para seleccionar a los individuos candidatos al estudio genético, muestra alta sensibilidad (100%), mientras que su especificidad es baja (43,75% si se cumplen criterios de Ámsterdam I/II y 22,2% en el caso de los de Bethesda modificados).
- c) El 54,5% de los individuos pertenecientes a familias con criterios de Ámsterdam no tienen tumores que muestren un defecto MMR (familias con cáncer colorrectal de tipo X). Las familias sin este defecto, no presentan cáncer de endometrio (0% versus 40% familias con déficit MMR;  $P = 0,004$ ).

4. Respecto a la aplicación de los modelos predictivos PREMM<sub>1,2</sub>, MMRpro y Wijnen:

- a) PREMM<sub>1,2</sub> y MMRpro clasifican a los individuos de forma similar a los criterios clínicos y los datos de laboratorio de inestabilidad de microsatélites y/o inmunohistoquímica.

- b) La especificidad de PREMM<sub>1,2</sub>, MMRpro y Wijnen para predecir el riesgo de mutaciones, es mayor cuanto más aumente el punto de corte. El punto de corte de PREMM<sub>1,2</sub> de 6% puede ser adecuado para predecir mutaciones en *MSH2* (sensibilidad = 100%; especificidad = 30,4%) y en *MLH1/MSH2* (sensibilidad = 90%; especificidad = 35,8%).
- c) El modelo PREMM<sub>1,2</sub> tiene mejor capacidad predictiva (área bajo la curva [AUC] = 0,698 [IC 95%, 0,576-0,82]), que el modelo MMRpro (AUC = 0,631 [IC 95%, 0,502-0,76]) (z = 16,75; P < 0,05). Asimismo, ambos modelos son superiores al modelo Wijnen (AUC = 0,533 [IC 95%, 0,386-0,679]) (z = 10,89 frente a MMRpro; z = 12,69 frente a PREMM<sub>1,2</sub>; P < 0,05).
- d) La capacidad predictiva de mutaciones en los genes *MLH1/MSH2* del modelo PREMM<sub>1,2</sub> mejora al combinarlo con los resultados de los estudios de laboratorio de inestabilidad de microsatélites y/o inmunohistoquímica (AUC = 0,784 [IC 95% 0,568-0,927]); siendo superior a las área de los otros dos modelos predictivos (z = 5,43 frente a Wijnen; z = 10,35 frente a MMRpro; P < 0,05).
- e) Los individuos con PREMM<sub>1,2</sub> ≥20% sin alteración de la inestabilidad de microsatélites ni pérdida de la expresión de ninguna proteína por inmunohistoquímica no presentan cáncer de endometrio; estos individuos tienen un fenotipo similar a los que cumplen criterios de Ámsterdam sin presentar un defecto MMR (familias con cáncer colorrectal de tipo X).

5. En cuanto a la adherencia a las recomendaciones de cribado para cáncer de colon hereditario no polipósico:
- a) El cumplimiento de las recomendaciones de cribado colonoscópico y ginecológico es del 57,2% y 44%, respectivamente. La recomendación de aspirado endometrial para el cribado de cáncer de endometrio casi no se realiza (3/91). La adherencia a las recomendaciones de cribado de cáncer de estómago y de tumores de vías urinarias es muy baja (10% y 38%, respectivamente).
  - b) Los familiares a riesgo cumplen mejor las recomendaciones de cribado colonoscópico que los individuos que han tenido cáncer previamente. La edad menor a 40 años del primer diagnóstico de cáncer en la familia y tener dos o más familiares de segundo grado afectados de cáncer colorrectal también se relacionaron con el cumplimiento de las recomendaciones de cribado colonoscópico.
  - c) El número de familiares con cáncer de endometrio aumenta la probabilidad de adherirse a las recomendaciones del cribado ginecológico con exploración ginecológica y ecografía transvaginal.
  - d) La identificación de una mutación germinal no influye en el cumplimiento del cribado colonoscópico ni ginecológico para el cáncer de colon hereditario no polipósico.
6. El análisis del impacto de las medidas de cribado de cáncer de colon hereditario no polipósico muestra que:

- a) El cribado colonoscópico es eficaz para diagnosticar adenomas (33 de 125 individuos) y cáncer colorrectal (5 de 125 individuos).
  
- b) La primera exploración de cribado ginecológico detecta un número significativo de cánceres de endometrio (2 de 91 mujeres).
  
- c) La histerectomía profiláctica permite detectar tumores de endometrio en estadios precoces en mujeres con cáncer de colon hereditario no polipósico (1 cáncer de endometrio estadio IA en una única histerectomía profiláctica realizada).
  
- d) La colectomía profiláctica raramente se practica en individuos sanos (1/104 individuos).

## **BIBLIOGRAFÍA**

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Aaltonen, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487.
2. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM. Toward a consensus in molecular diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *J Natl Cancer Inst* 2007;99:261-263.
3. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;296:1507-1517.
4. Burke W. Genetic testing. *N Engl J Med*. 2002;347:1867-1875.
5. Offit K, Garber J, Grady M, Greene MH, Gruber S, Peshkin B, Rodríguez-Bigas M, Trimbath J, Weitzel J. ASCO Curriculum. Cancer Genetics and Cancer Predisposition Testing. Second Edition. Alexandria, VA: ASCO Publishing;2004.
6. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
7. Rosenthal N. DNA and genetic code. *N Engl J Med* 1994;331:39-41.
8. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Medical Genetics*. 2nd ed. St Louis, MO: Mosby;2000.
9. Plass C, Soloway PD. DNA methylation, imprinting and cancer. *Eur J Hum Genet* 2002;10:6-16.
10. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194:23-28.
11. Lindstrom MS, Wiman KG. Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. *Semin Cancer Biol* 2002;12:381-387.



12. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: International RET Mutation Consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-1579.
13. Struewing JP, Abeliovich D, Perez T, et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1% in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995;11:198-200.
14. Offit K. *Clinical Cancer Genetics: Risk Counseling and Management*. New York, NY: Wiley-Liss;1998:41.
15. Feinberg AP, Cui H, Ohlsson R. DNA methylation and genomic imprinting: insights from cancer into epigenetic mechanisms. *Semin Cancer Biol* 2002;12:389-398.
16. Hoeijmakers HJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001;411:366-374.
17. Lodish H, Berk A, Zipursky AL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular Cell Biology*. 4th ed. New York, NY: WH Freeman; 2000.
18. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-5257.
19. Yan H, Papadopoulos N, Marra G, et al. Conversion of diploidy to haploidy. *Nature* 2000;403:723-724.
20. Schneider K. *Counseling About Cancer: Strategies for Genetic Counseling*. 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2001.
21. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *Am J Hum Genet* 1995;56:745-752.
22. American Society of Clinical Oncology. Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397-2406.

23. Lindor NM, Greene MH, and the Mayo Familial Cancer Program. The concise handbook of family cancer síndromes. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1039-1071.
24. De Jong AE; Morreau H; Van Puijenbroek M; Eilers PH; Wijnen J; Nagengast FM; Griffioen G; Cats A; Menko FH; Kleibeuker JH; Vasen HF. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004;126(1):42-48.
25. Gryfe R; Kim H; Hsieh ET; Aronson MD; Holowaty EJ; Bull SB; Redston M; Gallinger S. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000 Jan 13;342(2):69-77.
26. Elsaleh H; Joseph D; Grieu F; Zeps N; Spry N; Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000;355(9217):1745-1750.
27. Popat S; Hubner R; Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23(3):609-618.
28. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology*. 2001 Jul;121(1):195-7. Guías europeas.
29. Vasen HF; Wijnen JT; Menko FH; Kleibeuker JH; Taal BG; Griffioen G; Nagengast FM; Meijers-Heijboer EH; Bertario L; Varesco L; Bisgaard ML; Mohr J; Fodde R; Khan PM. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110(4):1020-1027.
30. Aarnio M; Mecklin JP; Aaltonen LA; Nystrom-Lahti M; Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995;64(6):430-433.

31. Vasen HF; Offerhaus GJ; den Hartog Jager FC; Menko FH; Nagengast FM; Griffioen G; van Hogezaand RB; Heintz AP. The tumour spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 24 kindreds in the Netherlands. *Int J Cancer* 1990;46(1):31-34.
32. Watson P; Vasen HF; Mecklin JP; Jarvinen H; Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994;96(6):516-520.
33. Watson P; Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71(3):677-685.
34. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005;42(6):491-496.
35. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 2005;129(2):415-421.
36. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, et al. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):489-498.
37. Rævaara TE; Korhonen MK; Lohi H; Hampel H; Lynch E; Lonnqvist KE; Holinski-Feder E; Sutter C; McKinnon W; Duraisamy S; Gerdes AM; Peltomaki P; Kohonen-Ccorish M; Mangold E; Macrae F; Greenblatt M; de la Chapelle A; Nystrom M. Functional Significance and Clinical Phenotype of Nontruncating Mismatch Repair Variants of MLH1. *Gastroenterology* 2005 Aug;129(2):537-49.
38. Ponti G; Losi L; Di Gregorio C; Roncucci L; Pedroni M; Scarselli A; Benatti P; Seidenari S; Pellacani G; Lembo L; Rossi G; Marino M; Lucci-Cordisco E; de Leon MP. Identification of Muir-Torre syndrome among patients with sebaceous tumors and keratoacanthomas: role of clinical features, microsatellite instability, and immunohistochemistry. *Cancer* 2005;103(5):1018-25.

39. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-847.
40. Vasen, HF, Meclin, JP, Meera, KP, Lynch, HT. The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424.
41. 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.
42. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower Cancer Incidence in Amsterdam-I Criteria Families Without Mismatch Repair Deficiency: Familial Colorectal Cancer Type X. *JAMA* 2005;293(16):1979-1985.
43. Llor X, Pons E, Xicola RM, et al. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway. *Clin Cancer Res* 2005;11(20):7304-7310.
44. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-268.
45. Bonis PA; Trikalinos TA; Chung M; Chew P; Ip S; Devine D; Lau J. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and their implications. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;(150):1-180.
46. Syngal S, Fox EA, Li C, et al. Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for clinical predisposition testing. *JAMA* 1999;282(3):247-253.
47. Wullenweber HP, Sutter C, Autschbach F, et al. Evaluation of Bethesda guidelines in relation to microsatellite instability. *Dis Colon Rectum* 2001;44(9):1281-1289.

48. Raedle J, Trojan J, Brieger A, et al. Bethesda guidelines: relation to microsatellite instability and MLH1 promoter methylation in patients with colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001;135:566-576.
49. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005;293(16):1986-1994.
50. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352(18):1851-1860.
51. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin JP, Møller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*. 2007 Jun;44(6):353-
52. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121(1):198-213.
53. Wijnen JT, Vasen HF, Khan PM, et al. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:511-518.
54. Barnetson RA; Tenesa A; Farrington SM; Nicholl ID; Cetnarskyj R; Porteous ME; Campbell H; Dunlop MG. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006;354(26):2751-2763.
55. Balmana J; Stockwell DH; Steyerberg EW; Stoffel EM; Deffenbaugh AM; Reid JE; Ward B; Scholl T; Hendrickson B; Tazelaar J; Burbidge LA; Syngal S. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296(12):1469-1478.
56. Chen S, Wang W, Lee S, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296(12):1479-1487.

57. Balaguer F; Balmana J; Castellvi-Bel S; Steyerberg EW; Andreu M; Llor X; Jover R; Syngal S; Castells A. Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 2008;134(1):39-46.
58. Hadley DW; Jenkins J; Dimond E; Nakahara K; Grogan L; Liewehr DJ; Steinberg SM; Kirsch I. Genetic counseling and testing in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Arch Intern Med* 2003;163(5):573-582.
59. Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *Am J Hum Genet.* 2001;69(4):780-790.
60. Debniak T, Kurzawski G, Gorski B, Kladny J, Domagala W, Lubinski J. Value of pedigree/clinical data, immunohistochemistry and microsatellite instability analyses in reducing the cost of determining hMLH1 and hMSH2 gene mutations in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(1):49-54.
61. Scartozzi M, Bianchi F, Rosati S, et al. Mutations of hMLH1 and hMSH2 in patients with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: correlation with microsatellite instability and abnormalities of mismatch repair protein expression. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1203-1208.
62. Engel C, Forberg C, Holinski-Feber E, et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006; 118(1):115-122.
63. Southey MC, Jenkins MA, Mead L, et al. Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6524-6532.
64. Niessen RC, Berends MJ, Wu Y, et al. Identification of mismatch repair gene mutations in young colorectal cancer patients and patients with multiple HNPCC-associated tumours. *Gut* 2006;55(12):1781-1788.

65. de Leeuw WJ, Dierssen J, Vasen HF, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients. *J Pathol* 2000;192(3):328-335.
66. Wijnen J, van der Klift, Vasen H, et al. MSH2 genomic deletions are a frequent cause of HNPCC. *Nat Genet* 1998;20:326-328.
67. Plaschke J, Rüschof H, Schackert HK. Genomic rearrangements of MSH6 contribute to the genetic predisposition in suspected hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *J Med Genet* 2003;40:597-600.
68. Vasen HF, Taal BG, Nagengast FM, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995;31A(7-8):1145-1148.
69. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108(5):1405-1411.
70. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118(5):829-834.
71. Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2000;24(2):137-142.
72. Arrigoni A, Sprujevnik T, Alvisi V, et al. Clinical identification and long-term surveillance of 22 hereditary non-polyposis colon cancer Italian families. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(2):213-219.
73. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002;45(12):1588-1594.

74. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005;331(7524):1047-1054.
75. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004;127(1):17-25.
76. de Jong AE, Nagengast FM, Kleibeuker JH, et al. What is the appropriate screening protocol in Lynch syndrome? *Fam Cancer* 2006;5(4):373-378.
77. Ramsey SD, Clarke L, Etzioni R, Higashi M, Berry K, Urban N. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001;135(8 Pt 1):577-588.
78. Dove-Edwin I, de Jong AE, Adams J, et al. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2006;130(7):1995-2000.
79. Dove-Edwin I, Boks D, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, Thomas HJ. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94(6):1708-1712.
80. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):74-80.
81. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007;120(4):821-824.
82. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51 Suppl 5:V21-7.



83. Lynch HT, Lynch J. Natural history, molecular genetics, genetic counseling, surveillance, and management of HNPCC. *J Tumor Marker Oncol* 1995;10:7-31.
84. Kate GL; Kleibeuker JH; Nagengast FM; Craanen M; Cats A; Menko FH; Vasen HF. Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? *Gut*. 2007 Sep;56(9):1198-201.
85. Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003;52(12):1752-1755.
86. Burke W, Petersen GM, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer, I: hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA* 1997;277:915-919.
87. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(3):261-269.
88. Tobacman JK, Greene MH, Tucher MA, et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 1982;2:795-797.
89. <http://www.dep20.san.gva.es>
90. Grupo de Cáncer Hereditario. Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana. Programa de Consejo Genético en el Cáncer. Versión preliminar abreviada (Sèrie E: Programes sanitaris: núm. 51). Edita: Generalitat Valenciana, 2005. ISBN 84-482-4018-9.
91. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. Workshop on hereditary nonpoliposis colorectal cancer síndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(23):1758-1762.
92. Sellner LN, Taylor GR. MLPA and MAPH: New Techniques for Detection of Gene Deletions. *Hum Mut.* 2004; 23:413-419.
93. Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovцова J, et al. Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics. *JNCI* 2007;99(4):291-299.

94. SPSS.
95. Caldes T, Godino J, De la Hoya M, García Carbonero I, Pérez Segura P, Eng C, et al. Prevalence of germline mutations of MLH1 and MSH2 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from Spain. *Int J Cancer*. 2002;98:774-779.
96. Bian Y, Caldes T, Wijnen J, Franken P, Vasen H, Kaklamani V, et al. TGFBR1\*6A may contribute to hereditary colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3074-3078.
97. Palicio M, Balmana J, González S, Blanco I, Marcuello E, Peinado MA, et al. Mismatch repair gene analysis in Catalanian families with colorectal cancer. *J Med Genet*. 2002;39:E29.
98. Risques RA, Moreno V, Ribas M, Marcuello E, Capella G, Peinado MA. Genetic pathways and genome-wide determinants of clinical outcome in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2003;63:7206-14.
99. Piñol V, Andreu M, Castells A, Payá A, Bessa X, Jover R. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain. A multicenter, prospective, nation-wide study. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:39-45.
100. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol*. 2002;20:1043-1048.
101. Wijnen J, Khan PM, Vasen H, Van der Klift H, Mulder A, Van Leeuwen-Cornelisse I, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer families not complying with the Amsterdam criteria show extremely low frequency of mismatch-repair-gene mutations. *Am J Hum Genet*. 1997;61:329-335.
102. Percesepe A, Borghi F, Menigatti M, Losi L, Foroni M, Di Gregorio C, et al. Molecular screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a prospective, population-based study. *J Clin Oncol*. 2001;19:3944-50.

103. Ejarque I, García-Ribes M, Sorlí JV, Arena E, Martín V. Papel de la atención primaria ante el cáncer hereditario. *Aten Primaria* 2008;40:525-529.
104. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutación carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer familias. *J Clin Oncol* 2001;19:4074-80.
105. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105-10.
106. Warthin A.S. Heredity with reference to carcinoma. *Arch Int Med* 2006. 12, 546-55.
107. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971;27:1505-11.
108. Park JG, Park YJ, Wijnen JT, Vasen HF. Gene-environment interaction in hereditary nonpolyposis colorrectal cancer with implications for diagnostic and genetic testing. *Int J Cancer* 1999;82:516-9.
109. Lin, KM, Shashidharan, M, Ternent, CA, et al. Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:428.
110. de Jong AE, van Puijenbroek M, Hendriks Y, Tops C, Wijnen J, Ausems MG et al. Microstellite instability, immunohistochemistry, and additional PMS2 staining in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:972-80.
111. Jass JR, Stewart SM, Stewart J, Lane MR. Hereditary non-polyposis colorectal cancer--morphologies, genes and mutations. *Mutat Res* 1994;310:125-33.
112. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995;345:1183-4.
113. Jenkins, MA, Hayashi, S, O'Shea, AM, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133:48.

114. Sankila, R, Aaltonen, LA, Jarvinen, HJ, et al. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996; 110:682.
115. Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, Bonner JD, Tomsho LP, Ben-Izhak O, Cohen HI, Trougouboff P, Bejhar J, Sova Y, Pinchev M, Rennert G, Gruber SB . Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer *Am J Surg Pathol*. 2009 Jan;33(1):126-33.
116. A. J. French, F. Sinicrope, N. R. Foster, S. N. Thibodeau, D. J. Sargent, M. J. O'Connell; Mayo Clinic, Rochester, MN. Model-based prediction of defective DNA mismatch repair using clinicopathological variables in stage II and III colon cancers. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 11093).
117. Jover R, Zapater P, Castells A, Llor X, Andreu M, Cubiella J, Balaguer F, Sempere L, Xicola RM, Bujanda L, Reñé JM, Clofent J, Bessa X, Morillas JD, Nicolás-Pérez D, Pons E, Payá A, Alenda C; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. The efficacy of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in colorectal cancer depends on the mismatch repair status. *Eur J Cancer*. 2009 Feb;45(3):365-73.
118. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996;2:169-174.
119. Lynch HT, Chapelle de la A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl Med* 2003;348(10):919-932.
120. Loughrey MB, Warings PM, Tan A, et al. Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Familial Cancer* 2007;6(3):302-310.
121. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50:113-130.

122. Grupo de Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana. Guía Práctica Clínica en Cáncer Hereditario. Edita: Generalitat Valenciana, 2008. ISBN: 978-84-482-4988-5. Valencia, 2008.
123. Jo WS, Bandipalliam P, Shannon KM, et al. Correlation of polyp number and family history of colon cancer with germline MYH mutations. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3(10):1022-8.
124. Valle L, Perea J, Carbonell P, Fernandez V, Dotor AM, Benitez J, Urioste M. Clinicopathologic and pedigree differences in Amsterdam I-positive hereditary nonpolyposis colorectal cancer families according to tumor microsatellite instability status. J Clin Oncol. 2007 Mar 1;25(7):781-6.
125. MMR Grindedal EM, Blanco I, Stormorken A, Maehle L, Clark N, González S, Capella G, Vasen H, Burn J, Møller P. High risk of endometrial cancer in colorectal cancer kindred is pathognomonic for MMR-mutation carriers. Familial Cancer 2009; 8(2):145-51.
126. [www.myriadtest.com](http://www.myriadtest.com).
127. Jiricny J, Nyström-Lahti M. Mismatch repair defects in cancer. Curr Opin Genet Dev. 2000 Apr;10(2):157-61.
128. Miyaki M, Konishi M, Tanaka K et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet 1997;17(3):271-272.
129. Peltomaki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition –Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. Dis Markers 2004;20(4-5):269-76.
130. Kolodner RD, Tytell JD, Schmeits JL et al. Gem-line MSH6 mutations in colorectal cancer families. Cancer Res 1999;59(20):5068-5074.
131. Peterlongo P, Nafa K, Lerman GS et al. MSH6 germline mutations are rare in colorectal cancer families. Int J Cancer 2003;107(4):571-9.
132. Wagner A, Hendriks Y, Meijers-Heijboer EJ et al. Atypical HNPCC owing to MSH6 germline mutations. Nat Genet 1999;23(2):142-144.

133. Ramsoekh D, Wagner A, van Leerdam ME et al. A high incidence of MSH6 mutations in AC II criteria negative families tested in a diagnostic setting. *Gut* 2008.
134. Clendenning M, Senter L, Hampel H, Lagerstedt Robinson K, Sun S, Buchanan D, Walsh MD, Nilbert M, Green J, Potter J, Lindblom A, de la Chapelle A. A frame-shift mutation of PMS2 is a widespread cause of Lynch syndrome. *J Med Genet* 2008;45:340-345.
135. Gruber SB. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing. *Gastroenterology* 2006;130(2):577-587.
136. Raedle J, Trojan J, Brieger A, et al. Bethesda guidelines: relation to microsatellite instability and MLH1 promoter methylation in patients with colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001;135(8 Pt 1):566-76.
137. Ward RL, Turner J, Williams R, et al. Routine testing for mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer is justified. *J Pathol* 2005;207(4):377-384.
138. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138(7):560-70.
139. Young J, Simms LA, Biden KG, et al. Features of colorectal cancers with high level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol* 2001;159(6):2107-16.
140. Alexander J, Watanabe T, Wu TT, et al. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol* 2001;158(2):527-35.
141. Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(11):2193-2200.
142. De Felice C, Parrini S, Chitano C, et al. Fordyce granules and hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Gut* 2005;54(9):1279-82.
143. Jover R, Paya A, Alenda C, et al. Defective mismatch-repair colorectal cancer: clinicopathologic characteristics and usefulness of immunohistochemical analysis for diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2004;122(3):389-94.

144. Samowitz WS, Curtin K, Lin HH, et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology* 2001;121(4):830-8.
145. Wolf B, Gruber S, Henglmüller S, et al. Efficiency of the revised Bethesda guidelines (2003) for the detection of mutations in mismatch repair genes in Austrian HNPCC patients. *Int J Cancer* 2005.
146. Murakami Y, Okamura H, Sugano K, et al. Psychologic distress after disclosure of genetic test results regarding hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 2004;101(2):395-403.
147. Gritz ER, Peterson SK, Vernon SW, et al. Psychological impact of genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1902-1910.
148. Boland CR. Decoding hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354(26):2815-17.
149. Steyerberg EW, Balmaña J, Stockwell DH, et al. Data reduction for prediction: A case study on robust coding of age and family history for the risk of having a genetic mutation. *Stat Med* 2007;26:5545-56.
150. Mitchell RJ, Brewster D, Campbell H, et al. Accuracy of reporting family history of colorectal cancer. *Gut* 2004;53:291-295.
151. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? an evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA* 2004;292:1480-1489.
152. Casey G, Lindor NM, Papadopoulos N, et al. Conversion analysis for mutation detection in MLH1 and MSH2 in patients with colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:799-809.
153. Balmaña J, Balaguer F, Castellví-Bel S, Steyerberg EW, Andreu M, Llor X, Jover R, Castells A, Syngal S. Comparison of predictive models, clinical criteria and molecular tumor screening for the identification of patients with Lynch syndrome in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *J Med Genet* 2008;45:557-563.

154. Irene Valenzuela, Judith Balmaña, Montserrat Rue, Ignacio Blanco, Asunción Torres, Teresa Ramón y Cajal, Isabel Chirivella, Carmen Guillén, Joan Brunet, Isabel Tejada, Angel Alonso, Pedro Pérez Segura, Luis Robles, Begoña Graña, Miguel Urioste, Enrique Lastra on behalf of the Hereditary Cancer Group of the Spanish Medical Oncology Society (HCG-SEOM). Comparison of Lynch predictive models for identification of MLH1/MSH2 mutation carriers in a Spanish multicentre clinic-based cohort. ASCO 2009.
155. Balmaña J, Steyerberg EW, Syngal S. Risk quantification for carrying mutations in Lynch syndrome genes. Educational Book of ASCO 2008.
156. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJW. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38606.794560.EB.
157. Vasen HFA, Morreau H, Nortier JWR. Is breast cancer part of the tumor spectrum of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? *Am J Hum Genet* 2001;68:1533–4.
158. Boyd J, Rhei E, Federici MG, Borgen PI, Watson P, Franklin B, Karr B, Lynch J, Lemon SJ, Lynch HT. Male breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:87–91.
159. Risinger JI, Barrett JC, Watson P, Lynch HT, Boyd J. Molecular genetic evidence of the occurrence of breast cancer as an integral tumor in patients with the hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer* 1996;77:1836-1843.
160. Soravia, C, van der, Klift H, Brundler, MA, et al. Prostate cancer is part of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) tumor spectrum. *Am J Med Genet* 2003; 121A:159.
161. den Bakker MA, Seynaeve C, Kliffen M, Dinjens WN. Microsatellite instability in a pleomorphic rhabdomyosarcoma in a patient with hereditary non- polyposis colorectal cancer. *Histopathology*. 2003;43:297-299.



162. Medina Arana V, Barrios del Pino Y, Garcia-Castro C, et al. Highly aggressive leiomyosarcoma associated with Lynch II syndrome. *Ann Oncol.* 2002;13: 807-808.
163. Pineda M, Castellsagué E, Musulén E, Llorc G, Frebourg T, Baert-Desurmont S, González S, Capellá G, Blanco I. Non-Hodgkin lymphoma related to hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a patient with a novel heterozygous complex deletion in the MSH2 gene. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008 Apr;47(4):326-32.
164. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, Myrhøj T, Sunde L, Wijnen JT, Lynch HT. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123(2):444-9.
165. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol* 2009;62:679-684.
166. Herráiz M, Muñoz-Navas M. Recognition and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009 Feb;101(2):125-32.
167. Lynch. *Clin Genet* 2009.
168. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, Garber JE, Kuntz KM. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998;129(10):787-96.
169. de Jong AE, Hendriks YMC, Kleibeuker JH et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006; 130: 665–671.
170. Bleiker EM, Menko FH, Taal BG, Kluijdt I, Wever L, Gerritsma MA, Vasen HF, Aaronson NK. Screening Behavior of Individuals at High Risk for Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2005;128(2):280-7.
171. Wenchi Liang, Judy H. Wang, Mei-Yuh Chen, Jeanne S. Mandelblatt. Language Use and the Receipt of Cancer Screening Recommendations by Immigrant Chinese American Women. *Journal of Women's Health* 2009, 18(2): 201-207.

172. Donald W. Hadley, Jean F. Jenkins, Eileen Dimond, Maria de Carvalho, Ilan Kirsch, and Christina G.S. Palmer. Colon Cancer Screening Practices After Genetic Counseling and Testing for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:39-44.
173. Schueler KM, Chu PW, Smith-Bindman R. Factors associated with mammography utilization: a systematic quantitative review of the literature. *J Womens Health (Larchmt)* 2008 Nov;17(9):1477-98.
174. Chanita Hughes Halbert, PhD; Henry Lynch, MD; Jane Lynch, BSN; David Main, MS; Susan Kucharski, BS; Anil K. Rustgi, MD; Caryn Lerman. Colon Cancer Screening Practices Following Genetic Testing for Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC) Mutations. *Arch Intern Med.* 2004;164:1881-1887.
175. Veronica Collins, Bettina Meiser, Clara Gaff, James B. St. John, Jane Halliday. Screening and Preventive Behaviors One Year after Predictive Genetic Testing for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma. *Cancer* 2005;104:273-8.
176. Goecke T, et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* 2006;24:4285-4292.
177. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, Wang F, Bandipallia P, Syngal S, Gruber SB. Calculation of Risk of Colorectal and Endometrial Cancer Among Patients With Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2009 (in press).
178. Huang RL, Chao CF, Ding DC, et al. Multiple epithelial and nonepithelial tumors in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;153:108-114.
179. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2001;51:38-75.

180. Elmasry K, Davies AJ, Evans DG, Seif MN, Reynolds K. Strategies for endometrial screening in the Lynch syndrome population: a patient acceptability study. *Fam Cancer* 2009 Jun 13. [Epub ahead of print].
181. Mecklin J-P, Aarnio M, Läärä E et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2007; 133: 1093–1098.
182. Rijcken FEM, Hollema H, Kleibeuker JH. Proximal adenomas in hereditary non-polyposis colorectal cancer are prone to rapid malignant transformation. *Gut* 2002; 50: 382–386.
183. Rijcken FEM, Koornstra JJ, van der Sluis T, Boersmavan Ek W, Kleibeuker JH, Hollema H. Early carcinogenic events in HNPCC adenomas: differences with sporadic adenomas. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1660–1668.
184. Hurlstone DP, Karajeh M, Cross SS et al. The role of high-magnification-chromoscopic colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening: A prospective “back-to-back” endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2167–2173.
185. Lecomte T, Cellier C, Meatchi T et al. Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 897–902.
186. Brown GJ, St John DJ, Macrae FA, Aittomaki K. Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol* 2001;80:346–349.
187. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin J-P, Järvinen HJ. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214–218.
188. Lu KH (2007) Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis. *Fam Cancer*. doi:10.1007/s10689-007-9144-x.

189. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM. NEJM 2006. Wagner A, van K, I, Kriege MG, et al. Long term follow-up of HNPCC gene mutation carriers: compliance with screening and satisfaction with counseling and screening procedures. *Familial Cancer* 2005;4(4):295-300.
190. Liljegren A, Lindgren G, Brandberg Y, et al. Individuals with an increased risk of colorectal cancer: perceived benefits and psychological aspects of surveillance by means of regular colonoscopies. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1736-1742.