



Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

RIESGO DE ADENOMAS EN EL SÍNDROME DE LYNCH SEGÚN EL GEN AFECTO, COMPARADO CON POBLACIONES DE RIESGO FAMILIAR Y MEDIO

A. Sánchez García¹, V.H. Roos², M. Navarro³, M. Pineda³, B. Caballo¹, L. Moreno¹, S. Carballal¹, L. Rodríguez-Alonso⁴, T. Ramón y Cajal⁵, G. Llorc⁶, V. Piñol⁷, A. López Fernández⁸, I. Salces⁹, M.D. Picó¹⁰, L. Rivas¹¹, L. Bujanda¹², M. Garzón¹³, A. Pizarro¹³, E. Martínez de Castro¹⁴, M.J. López-Arias¹⁴, C. Poves¹⁵, C. Garau¹⁶, D. Rodríguez-Alcalde¹⁷, M. Herraiz¹⁸, C. Álvarez-Urrutia¹⁹, A. Dacal²⁰, M. Carrillo-Palau²¹, L. Cid²², M. Ponce²³, E. Barreiro-Alonso²⁴, E. Saperas²⁵, E. Aguirre²⁶, C. Romero²⁷, B. Bastiaansen², M. González-Acosta³, B. Morales-Romero¹, T. Ocaña¹, L. Rivero-Sánchez¹, G. Jung¹, X. Bessa¹⁹, J. Cubiella¹¹, R. Jover²⁸, F. Rodríguez-Moranta⁴, J. Balmaña⁸, J. Brunet²⁹, A. Castells¹, E. Quintero²¹, E. Dekker², G. Capella³, M. Serra-Burriel³⁰, L. Moreira¹, M. Pellise¹ y F. Balaguer¹

¹Hospital Clínic Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), University of Barcelona, Barcelona. ²Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Cancer Center Amsterdam, Meibergdreef⁹, Amsterdam (Países Bajos). ³Instituto Catalán de Oncología, ONCOBELL program, IDIBELL, Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet. ⁴Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet. ⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ⁶Parc Taulí Hospital Universitari, Consorci Sanitari de Terrasa, Sabadell-Terrasa. ⁷Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. ⁸Grupo de Cáncer Hereditario, Vall d'Hebron Instituto de Oncología, Barcelona. ⁹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ¹⁰Hospital General Universitario de Elche, Instituto de Investigación Biomédica ISABIAL, Elche. ¹¹Complejo Hospitalario Universitario de Orense, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, CIBEREHD, Ourense. ¹²Biodonostia Health Research Institute, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián. ¹³Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ¹⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL Santander. ¹⁵Hospital Clínic San Carlos, Madrid. ¹⁶Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca. ¹⁷Hospital de Móstoles. ¹⁸Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ¹⁹Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona. ²⁰Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. ²¹Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. ²²Xerencia Xestión Integrada de Vigo, SERGAS. Research Group in Digestive Diseases, Galicia Sur Health Research Institute (IIS Galicia Sur). Vigo. ²³Hospital Universitario La Fe, Valencia. ²⁴Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. ²⁵Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat, School of Medicine, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona. ²⁶Hospital Quirónsalu, Zaragoza. ²⁷Parc Taulí Hospital Universitari, Consorci Sanitari de Terrasa, Sabadell-Terrasa. ²⁸Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Biomédica ISABIAL, Alicante. ²⁹Instituto Catalán de Oncología, IDIGI, Universitat de Girona, Hospital Doctor Josep Trueta, Girona. ³⁰Epidemiology, Biostatistics, and Prevention Institute, University of Zurich (Suiza).

Resumen

Introducción: El síndrome de Lynch (SL) se asocia a un alto riesgo de cáncer colorrectal con penetrancia variable según el gen afecto. Pese a que el adenoma se considera la lesión precursora, sus características según el gen mutado y su comparación con la población de riesgo medio y familiar es poco conocida.

Objetivos: Definir las características de los adenomas en el SL por gen y compararlas con

individuos en riesgo familiar (RF) y riesgo medio (RM) en su colonoscopia índice.

Métodos: Estudio multicéntrico con inclusión retrospectiva, entre 2015-2019, de portadores de mutación patogénica de SL (n = 1.746). Describimos las características de los adenomas de la primera colonoscopia de familiares del caso índice, para reducir el sesgo de selección. Comparamos su prevalencia y edad de aparición entre genes. Posteriormente las comparamos con una cohorte retrospectiva de individuos con RF (n = 1.099) [1 familiar de primer grado (FPG) 2 FPG] y RM (n = 3.043).

Resultados: Incluimos 937 individuos SL, 567 (60,5%) mujeres, 318 (33,94%) *MLH1*, 313 (33,4%) *MSH2*, 221 (23,6%) *MSH6* y 85 (9,1%) *PMS2*. La mediana de edad de la primera colonoscopia fue de 39 años (IQR 31-50), observando diferencias significativas entre genes: *MLH1* [38 (30-45)], *MSH2* [36 (28-47)], *MSH6* [42 (35-54)] y *PMS2* [44 (35-55)] ($p < 0,000$). No se detectaron diferencias en la prevalencia global de adenomas por gen (*MLH1* 17,3%; *MSH2* 15,7%; *MSH6* 18,6%; *PMS2* 15,3%; $p = 0,809$), aunque los portadores de mutaciones en *MLH1/MSH2* eran más jóvenes [*MLH1* 45 (38-56); *MSH2* 48 (36,5-58); *MSH6* 57 (41,5-65,5); *PMS2* 56 (51-66); $p = 0,001$]. La prevalencia de adenomas avanzados (AA) no difería entre genes: *MLH1* 11,9 (6%), *MSH2* 12,2 (6,7%), *MSH6* 13 (5,9%), *PMS2* 13 (3,5%; $p = 0,751$); pero la edad de presentación fue menor en *MLH1/MSH2* [*MLH1* 50 (40-57); *MSH2* 48 (39-50); *MSH6* 57 (47-65) y *PMS2* 69 (65-69) años; $p = 0,018$]. En relación con el grupo de RM y RF, la edad mediana de la primera colonoscopia fue de 59 (55-64) y 51 años (44-59), respectivamente (vs SL; $p = 0,000$). No se observaron diferencias en prevalencia de adenomas, ni AA ajustada por edad y sexo, entre SL y RF (adenomas 16,9% vs 27,5%, $p = 0,897$; AA 6% vs 8,4% $p = 0,199$). La edad de aparición fue más precoz para *MLH1/MSH2* ($p < 0,002$), a diferencia de para *MSH6/PMS2* ($p = ns$). La prevalencia de adenomas entre SL y RM no mostró diferencias (16,9% vs 32,5% $p = 0,471$), siendo la edad de aparición mayor en RM [50 (39,75-59,25) vs 60 (55-65), $p = 0,000$]. Los AA fueron más prevalentes en RM frente a *MLH1/MSH2* (RM 10%, $p = 0,016$), aunque su edad de aparición era más tardía (RM 60 años (56-65); $p = 0,000$). En cambio, no se encontraron diferencias en prevalencia ni edad de aparición de AA entre RM y *MSH6/PMS2* y RM ($p = ns$).

Conclusiones: La prevalencia de adenomas en el SL es similar entre genes, aunque la edad de aparición es más tardía en portadores de mutaciones en *MSH6* y *PMS2*, asemejándose al riesgo familiar. Estos resultados apoyan la aplicación de estrategias personalizadas de prevención en función del gen afecto.