



ORIGINAL

Prevalencia de alteración de expresión nuclear de proteínas reparadoras con inmunohistoquímica sobre adenomas con displasia de alto grado y características asociadas a dicho riesgo en un estudio de base poblacional



Marta Basterra^{a,*}, Marta Gomez^a, María del Rosario Mercado^{b,c}, Rebeca Irisarri^d,
Eduarne Amorena^e, Arantzazu Arrospide^{f,g}, Marta Montes^{b,c}, Gregorio Aisa^h,
Koldo Iñaki Cambra^c y Jesús Urman^{a,c}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital García Orcoyen, Estella, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía, Tudela, España

^f Unidad de investigación AP-OSIsGipuzkoa, OSI Alto Deba, Arrasate, España

^g Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), España

^h Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Reina Sofía, Tudela, España

Recibido el 27 de julio de 2015; aceptado el 12 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 12 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Inmunohistoquímica;
Adenoma;
Síndrome de Lynch;
Cáncer colorrectal;
Displasia de alto grado

Resumen

Introducción: La alteración en la expresión nuclear de proteínas de los genes reparadores del ADN valorada mediante inmunohistoquímica (IHQ) en el tejido tumoral es una técnica útil como cribado de síndrome de Lynch (SL). Una revisión reciente propone realizar este cribado no solo sobre todos los cánceres colorrectales (CCR) diagnosticados, sino también sobre adenomas avanzados (AA), especialmente en pacientes jóvenes.

Objetivo: Evaluación de la prevalencia de IHQ alterada realizada sobre todos los adenomas con displasia de alto grado (DAG) diagnosticados en nuestra comunidad durante 2011, y descripción de las variables asociadas a su alteración.

Métodos: Se incluyeron todos los casos de pólipos adenomatosos con DAG diagnosticados desde los 3 laboratorios de anatomía patológica públicos de Navarra durante el año 2011, y se realizó

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: marta.basterra.ederra@navarra.es, mar00bas@hotmail.com (M. Basterra).

un estudio estadístico para medir la asociación de diferentes variables, tanto de los pacientes como de las lesiones con la presencia de IHQ alterada.

Resultados: Se diagnosticaron 213 adenomas de colon con DAG, excluyéndose del análisis posterior 26 (12,2%) casos (2 SL ya diagnosticados, 22 casos sin estudio IHQ y 2 casos con IHQ no valorable), siendo el número final 187. Se encontraron hallazgos patológicos en 10 casos, suponiendo el 5,35%: 6 casos en MLH1 y PMS2, 2 casos en PMS2, un caso en MSH6 y un caso en MSH2 y MSH6. La presencia sincrónica de CCR, la presencia de un único AA, la localización proximal de la DAG y la edad < 50 años resultaron estadísticamente significativos en la asociación de dichas variables, con la expresión anómala de proteínas nucleares.

Conclusiones: El porcentaje de expresión nuclear patológica hallado en la IHQ es elevado, por lo que podría estar indicado realizar *screening* de rutina con IHQ en todas las DAG diagnosticadas, especialmente en pacientes jóvenes, con un único AA y con DAG proximal.

© 2015 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Immunohistochemistry;
Adenoma;
Lynch syndrome;
Colorectal cancer;
High grade dysplasia

Prevalence of altered mismatch repair protein nuclear expression detected by immunohistochemistry on adenomas with high-grade dysplasia and features associated with this risk in a population-based study

Abstract

Introduction: Alteration of mismatch repair system protein expression detected by immunohistochemistry (IHQ) in tumoural tissue is a useful technique for Lynch Syndrome (LS) screening. A recent review proposes LS screening through immunohistochemical study not only in all diagnosed cases of colorectal cancer (CRC) but also in advanced adenomas, especially in young patients.

Objective: To assess the prevalence of altered IHQ carried out in all adenomas with high-grade dysplasia (HGD) diagnosed in our community in 2011, as well as the variables associated with this alteration.

Methods: We included all the cases of adenomatous polyps with HGD diagnosed in the three public pathology laboratories of Navarre during 2011 and performed a statistical study to assess the association between different patient and lesion characteristics and altered IHQ results.

Results: A total of 213 colonic adenomas with HGD were diagnosed, and 26 (12.2%) cases were excluded from the final analysis (2 known LS, 22 without IHQ study and 2 with inconclusive IHQ studies). The final number of adenomas included was 187. Pathologic results were found in 10 cases (5.35%)—6 cases in MLH1 and PMS2, 2 cases in PMS2, 1 case in MSH6 and 1 case in MSH2 and MSH6. The factors showing a statistically significant association with the presence of abnormal proteins were the synchronous presence of CRC, the presence of only one advanced adenoma, proximal location of HGD and age < 50 years.

Conclusions: The percentage of pathologic nuclear expression found in IHQ is high. Consequently, screening of all diagnosed HGD could be indicated, especially in young patients, with a single AA and proximal HGD.

© 2015 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Lynch es la forma hereditaria de cáncer colorrectal (CCR) más común, llegando a suponer el 2-5% del total de CCR diagnosticados^{1,2}. El riesgo a lo largo de la vida en pacientes con dicho síndrome de desarrollar cáncer de colon o de otras localizaciones relacionadas (endometrio, estómago, intestino delgado, hepatobiliar, uréter y pelvis renal) se sitúa en torno al 70-80%, por lo que es importante la detección de los sujetos afectos. Se transmite de forma autosómica dominante y es causado por una mutación germinal en los genes de reparación del ADN (*mismatch repair system*, cuyo acrónimo en inglés es MMR) que provoca el

cúmulo de errores en la replicación de ADN. Los genes más frecuentemente implicados son MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. El diagnóstico definitivo de esta entidad se realiza mediante secuenciación genética, pero dada la complejidad y el coste de dicho procedimiento se recomienda la realización previa de una técnica molecular de cribado sobre tejido tumoral: el estudio de inestabilidad de microsatélites (IMS) y/o la tinción mediante inmunohistoquímica (IHQ) de los productos de los genes responsables sobre las muestras de tejido tumoral³.

En los últimos años, gracias a los avances realizados en la detección y estudio molecular y genético, tanto de las lesiones preneoplásicas como del CCR, se considera el CCR como

una enfermedad heterogénea, tanto en su patogénesis como en su manifestación clínica y respuesta al tratamiento⁴. Respecto a la tumorigénesis, en la actualidad se acepta la existencia de 3 vías de carcinogénesis: la vía de la inestabilidad cromosómica, la vía de la inestabilidad en microsatélites y la vía serrada.

Respecto a esta última se ha sugerido que puede ser la responsable de entre el 15% al 30% de los CCR, y se consideran como lesiones precursoras a los pólipos serrados (pólipos hiperplásicos, adenomas sésiles serrados [ASS] y adenomas serrados tradicionales)⁵. En algunos casos las alteraciones moleculares subyacentes a esta vía afectan a la región promotora de los genes MMR, especialmente al gen MLH-1, que conduce a una alteración de la expresión nuclear de MLH1 y PMS2 en la IHQ, y al desarrollo de IMS, de manera similar a la que se observa en un sujeto que presentara una mutación germinal en dicho gen. Por ello, es importante tenerlo en cuenta a la hora de interpretar la expresión nuclear patológica de MLH-1 y la IMS cuando se realiza un cribado molecular de SL. También recientemente se ha descrito un aumento del riesgo de presencia de IMS en los ASS, con un gradiente distal-proximal⁶. En la actualidad desconocemos si la presencia sincrónica de estos pólipos serrados se asocia con un aumento de riesgo de presentar expresión nuclear patológica de las proteínas MMR en los adenomas con displasia de alto grado (DAG).

En el año 2009 el grupo de trabajo de la *Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention* incluyó en sus recomendaciones la realización de *screening* universal de SL con IMS o IHQ a todos los CCR diagnosticados⁷. Dicha estrategia ha sido implementada de forma irregular en los hospitales, presentando en diferentes estudios datos de IHQ/IMS anormales en torno al 12-21%^{2,8,9} aunque los porcentajes de inclusión en el *screening* están lejos de ser óptimos.

Más recientemente se ha abierto el debate sobre la utilidad de realizar este mismo cribado sobre lesiones preneoplásicas, es decir, sobre los adenomas convencionales. Algunos grupos han reportado resultados desalentadores acerca del estudio mediante IMS sobre adenomas de reciente instauración¹⁰. Sin embargo, estudios dirigidos a pacientes con mutación conocida para SL, a los cuales se les realiza estudio con IHQ y/o IMS sobre pólipos adenomatosos reseca-dos, presentan porcentajes de alteración en dichos estudios de entre el 50% y 80%¹¹⁻¹⁴. Estos últimos estudios señalan que no todos los adenomas tienen el mismo riesgo de presentar alteraciones en IHQ/IMS, sugiriendo realizar dicho estudio sobre adenomas con determinadas características (tamaño > 10 mm o presencia de DAG).

En una revisión de 2015, en la que se repasan los puntos clave para mejorar la detección precoz y prevención del CCR en familias de alto riesgo, se pone de relieve que no existen estudios en la actualidad que hayan evaluado la realización de una estrategia de cribado universal de SL en lesiones preneoplásicas, y sugieren como posible estrategia la realización de IHQ o IMS sobre adenomas avanzados (> 1 cm, componente vellosos o DAG) en pacientes menores de 40 o 50 años¹⁵. Una vez revisada la bibliografía, que describe porcentajes cercanos al 100% de expresión patológica de proteínas MMR en adenomas con DAG en pacientes portadores de dicha mutación^{11,12}, decidimos realizar nuestro estudio sobre este tipo concreto de pólipos.

El objetivo de este estudio es valorar la prevalencia de alteración de expresión nuclear de las proteínas reparadoras mediante la realización de un estudio inmunohistoquímico a todos los adenomas con DAG diagnosticadas en la Red Pública de la Comunidad Foral de Navarra, así como valorar las características de los pacientes con expresión patológica de estas proteínas y la posible asociación con PS sincrónicos.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo de base poblacional, en el que se analizaron los datos correspondientes a todos los pacientes a los que se les detectó un adenoma avanzado con DAG mediante colonoscopia, pieza quirúrgica o autopsia realizada en el Servicio Público de Salud de Navarra en el año 2011.

Inmunohistoquímica

Recogimos todos los casos de adenomas avanzados (AA) con DAG diagnosticados entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2011 de los archivos de los 3 laboratorios de anatomía patológica. Se consideró como DAG los adenomas que presentaban displasia severa, adenocarcinoma *in situ* o adenocarcinoma intramucoso.

Se realizó estudio inmunohistoquímico para MLH1, MSH2, PMS2, MSH6 utilizando anticuerpos monoclonales prediluidos y concentrados de Leica-Biocare sobre tejido fijado en formol e incluido en parafina en cortes a 3 µ. La tinción nuclear en las células tumorales se informó como presencia de expresión, y la negatividad de la misma como ausencia de expresión. Se utilizó de control interno positivo los linfocitos del tejido colónico no tumoral. Las tinciones inmunohistoquímicas fueron interpretadas por 4 patólogos con amplia experiencia en patología del tracto gastrointestinal.

Recogimos además datos epidemiológicos de los pacientes diagnosticados (edad, sexo), así como las características de la colonoscopia o de la pieza (presencia sincrónica de CCR, otros AA o pólipos serrados, morfología, localización y tamaño del pólipo a estudio). Consideramos localización proximal los pólipos que se encontraban proximales al colon descendente.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra en 2011 (Proyecto 70/11) permitiendo la recogida anónima de los datos incluidos en el estudio.

Estudio estadístico

Todos los registros de AA con DAG obtenidos fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 22.0. Inicialmente comprobamos que los pacientes a los que no se les había realizado el estudio con IHQ presentaban las mismas características en las variables de interés que los pacientes a los que sí se les había realizado, confirmando que los criterios de realización de la IHQ no seguían un patrón concreto (tabla 1).

Posteriormente realizamos el estudio univariante, considerando como variable principal la alteración o no de la IHQ en el estudio mediante el test exacto de Fisher en el caso de variables dicotómicas (de 2 categorías) y el estadístico Chi

Tabla 1 Análisis descriptivo del total de la muestra del estudio y comparación de los casos con IHQ realizada y no realizada

	IHQ realizada				Total ^a	p-valor
	No		Sí			
	22	10,4%	189	89,6%	211	100,0%
Edad						
< 50 años	2	9,1%	19	10,1%	21	10,0%
50 o más años	20	90,9%	170	89,9%	190	90,0%
						1,000
Sexo						
Hombre	15	68,2%	131	69,3%	146	69,2%
Mujer	7	31,8%	58	30,7%	65	30,8%
						1,000
CCR sincrónico						
No	21	95,5%	159	84,1%	180	85,3%
Sí	1	4,5%	30	15,9%	31	14,7%
						0,212
Único AA						
No	10	45,5%	84	44,4%	94	44,5%
Sí	12	54,5%	105	55,6%	117	55,5%
						1,000
PS						
No	12	54,5%	122	64,6%	134	63,5%
Sí	10	45,5%	67	35,4%	77	36,5%
						0,360
AA con DAG proximal						
No	10	45,5%	109	57,7%	119	56,4%
Sí	12	54,5%	80	42,3%	92	43,6%
						0,364
Pólipo con DAG y > 1 cm						
No	8	36,4%	49	25,9%	57	27,0%
Sí	14	63,6%	140	74,1%	154	73,0%
						0,315

AA: adenoma avanzado; CCR: cáncer colorrectal; DAG: displasia de alto grado; PS: pólipo serrado.

^a Número de DAG diagnosticadas tras eliminar los 2 casos de SL ya conocidos.

cuadrado si se trataba de una variable categórica con más de 2 categorías y con valores esperados mayores de 5.

Finalmente, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, siendo la alteración o no de la IHQ la variable dependiente. El modelo final seleccionado incluyó las variables que mejor discriminaban los casos de IHQ alterada.

Resultados

A lo largo de 2011 se identificaron 213 pacientes con adenomas con DAG en los laboratorios de anatomía patológica de la red pública de la Comunidad Foral de Navarra. Dos de los casos se eliminaron del análisis por estar previamente diagnosticados de SL. Se realizó el estudio con IHQ en 189 casos (la realización de esta técnica aún no está completamente sistematizada para las DAG en nuestra comunidad), y comprobamos que la realización o no realización de la IHQ en la muestra no se asociara a ninguna característica concreta (tabla 1). Los resultados de la IHQ no fueron valorables en 2 casos, por lo que también fueron eliminados posteriormente del análisis (fig. 1).

De los 187 (87,8%) pacientes que finalmente fueron incluidos en el análisis el 69,0% (129) de los pacientes eran varones, mientras que el 31,0% (58) restante eran mujeres. La edad media de los pacientes estudiados fue de 67,4 años

(DE: 11,89), con un rango que iba de 27 a 88 años. El 9,6% (18) de los casos eran pacientes < 50 años, mientras que el 90,4% (169) restante eran mayores de esa edad.

La expresión inmunohistoquímica nuclear fue patológica en 10 casos (5,35%), presentando alteración en MLH1 y PMS2 en 6 casos, 2 casos en PMS2 de manera aislada, un caso en MSH6 y un caso en MSH2 y MSH6 (figs. 1 y 2). Las características de los 10 pacientes con estudio alterado se recogen en la tabla 2. De los 10 casos con proteínas anómalas, 6 eran varones y 4 mujeres. En 4 de los casos se asoció un CCR de forma sincrónica. En 8 casos el motivo de realización de la colonoscopia fue la presencia de síntomas (4 por anemia, 2 por rectorragia, uno por dolor abdominal y otro por diarrea), mientras que en los 2 casos restantes los pacientes eran sometidos a programas de seguimiento (uno perteneciente a familia que cumplía criterios de SL y uno por seguimiento de CCR). El paciente perteneciente a la familia con dicho síndrome cumplía criterios clínicos de sospecha (Amsterdam II/Bethesda revisados), mientras que del resto de pacientes con IHQ patológicos (9 casos) únicamente uno de ellos cumplía los criterios de Bethesda revisados.

En el análisis univariante se observó una asociación significativa entre la alteración nuclear IHQ y la presencia de un único AA, así como la localización proximal de los pólipos con DAG. La presencia de CCR sincrónico mostraba resultados próximos a la significación estadística, por lo que se añadió posteriormente en el modelo multivariante.

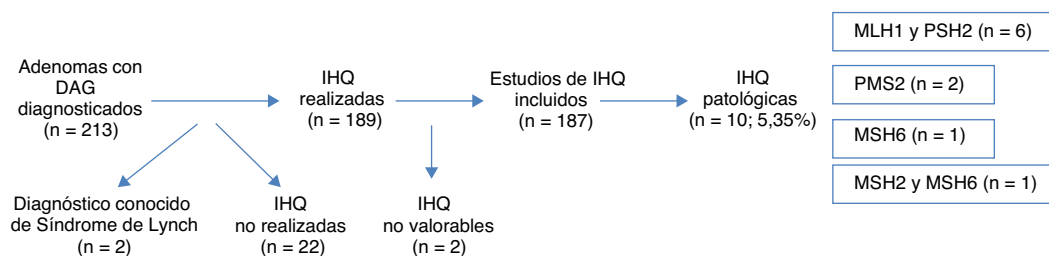


Figura 1 Diagrama de flujo de estudio IHQ.

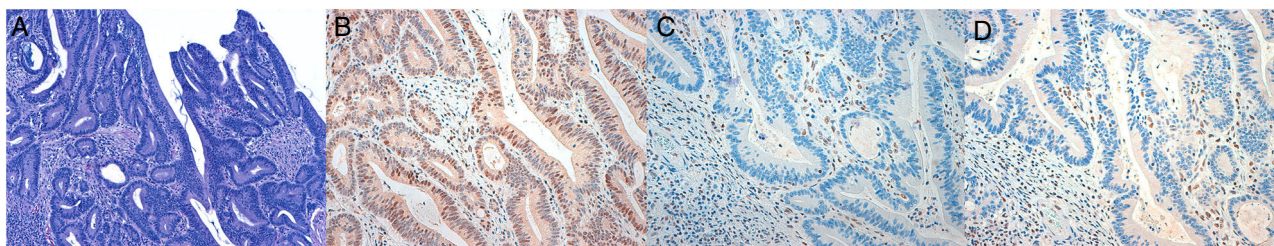


Figura 2 A. Hematoxilina eosina sobre adenoma tubular con displasia de alto grado (20 ×). B. Expresión inmunohistoquímica normal para MSH6 (20 ×). C. Ausencia de expresión inmunohistoquímica para MLH1 (20 ×). D. Ausencia de expresión inmunohistoquímica para PMS2 (20 ×).

Por el contrario, la edad, el sexo, la presencia de pólipos serrados en general, y de manera específica los ASS y el tamaño del pólipo mayor a 1 cm, no resultaron significativos (tabla 3).

En la tabla 4 se muestran los resultados del análisis multivariante mediante regresión logística. El modelo incluyó todas las variables que resultaron ser estadísticamente significativas en el estudio univariante, así como la presencia de CCR sincrónico y la edad (a pesar de no alcanzar significación en el estudio univariante su asociación con el SL es bien conocida). Se incluyeron en el modelo final las variables edad menor de 50 años, la presencia de CCR sincrónico, presencia de un único AA y la localización proximal de los pólipos con DAG.

Discusión

En nuestra población observamos una prevalencia del 5,35% de expresión nuclear patológica de proteínas de los genes

reparadores de ADN en los casos de nuevo diagnóstico de adenoma avanzado con DAG. Aunque es una cifra inferior a la descrita en los casos incidentales de cáncer colorrectal (12-21%)^{2,8,9}, supone un porcentaje considerable, dado que nosotros solo analizamos casos con adenomas con displasia de alto grado.

Este es el primer estudio de base poblacional que valora la prevalencia de alteración de la expresión nuclear de IHQ en los adenomas con DAG. Los estudios previamente realizados sobre lesiones precancerosas se ceñían únicamente a pacientes ya diagnosticados de SL¹¹⁻¹⁴, a adenomas en general sin ningún criterio de selección¹⁶, a subgrupos de pacientes jóvenes (<40 años)^{17,18} o el estudio se realizaba sin el panel completo de los 4 marcadores inmunohistoquímicos¹⁹. En la revisión publicada en 2015 por Patel et al.¹⁵, para mejorar la detección precoz y la prevención de CCR, se sugiere realizar cribado de SL en adenomas avanzados cuya probabilidad pretest sea alta (población menor de 40 o 50 años).

Tabla 2 Descripción individualizada de los casos con IHQ alterada

Id	Edad (años)	Sexo	Motivo del estudio	Criterios clínicos de SL ^a	CCR sincrónico	Expresión IHQ patológica
1	76	Varón	Anemia	No	Ascendente	PMS2
2	60	Varón	Rectorragia	No	No	PMS2
3	65	Varón	AP CCR	No	No	MLH1 y PMS2
4	76	Mujer	Anemia	No	Ángulo hepático	MLH1 y PMS2
5	58	Varón	Sospecha familiar SL	Sí	No	MLH1 y PMS2
6	66	Mujer	Dolor abdominal	No	No	MLH1 y PMS2
7	78	Mujer	Diarrea	No	No	MLH1 y PMS2
8	66	Varón	Anemia	No	Ascendente	MLH1 y PMS2
9	39	Mujer	Rectorragia	No	No	MSH6
10	46	Varón	Anemia	BR	Ciego	MSH2 y MSH6

^a Criterios de Bethesda revisados (BR) o Amsterdam II (AMSII).

Tabla 3 Análisis univariante de la alteración en la IHQ

	IHQ alterada				Total ^a		p-valor
	No		Sí		187	100,0%	
	177	94,7%	10	5,3%			
<i>Edad</i>							
< 50 años	16	9,0%	2	20,0%	18	9,6%	0,248
50 o más años	161	91,0%	8	80,0%	169	90,4%	
<i>Sexo</i>							
Hombre	123	69,5%	6	60,0%	129	69,0%	0,503
Mujer	54	30,5%	4	40,0%	58	31,0%	
<i>CCR sincrónico</i>							
No	151	85,3%	6	60,0%	157	84,0%	0,057
Sí	26	14,7%	4	40,0%	30	16,0%	
<i>Único AA</i>							
No	83	46,9%	1	10,0%	84	44,9%	0,024
Sí	94	53,1%	9	90,0%	103	55,1%	
<i>PS</i>							
No	116	65,5%	6	60,0%	122	65,2%	0,741
Sí	61	34,5%	4	40,0%	65	34,8%	
<i>ASS</i>							
No	164	92,6%	9	90,0%	173	92,5%	0,550
Sí	13	7,3%	1	10,0%	14	7,5%	
<i>AA con DAG proximal</i>							
No	106	59,9%	2	20,0%	108	57,8%	0,019
Sí	71	40,1%	8	80,0%	79	42,2%	
<i>Pólipo con DAG y >1 cm</i>							
No	45	25,4%	4	40,0%	49	26,2%	0,292
Sí	132	74,6%	6	60,0%	138	73,8%	

AA: adenoma avanzado; ASS: adenoma sésil serrado; CCR: cáncer colorrectal; DAG: displasia de alto grado; PS: pólipo serrado.

^a Número de DAG analizadas tras eliminar los SL ya conocidos, las IHQ no realizadas y las no valorables.

En nuestro estudio observamos que la edad temprana de aparición de la displasia (< 50 años, coincidiendo con el punto de corte que postulan los criterios de Amsterdam II y Bethesda revisados), la presencia sincrónica de CCR y la presencia de un único AA se asocian de forma significativa con expresión nuclear anormal de proteínas reparadoras. Se conoce que la aparición de adenomas es relativamente infrecuente en pacientes menores de 50 años, tanto en la población general como en portadores de SL^{13,20}, aunque en el caso del SL estos evolucionan de manera rápida y agresiva

hacia la displasia y el cáncer. De este modo, microadenomas que pueden aparecer esporádicamente a edades tempranas y permanecer quiescentes durante años en la población general, presentan una malignización acelerada y agresiva en el caso de estar afecto de SL¹¹. El hecho de que en los pacientes afectados de SL la malignización sea más rápida puede explicar el hecho de que encontremos alteración IHQ en pacientes más jóvenes. Asimismo, el hecho de encontrar un único adenoma o un CCR sincrónico como factor de riesgo se entiende en el contexto de que no es el número

Tabla 4 Regresión logística con IHQ alterada o no como variable dependiente

	B	Exp(B)	IC 95% para Exp(B)		Sig.
			Inferior	Superior	
Edad < 50 años	2,07	7,93	1,06	59,44	0,044
DAG proximal	2,58	13,26	2,23	78,73	0,004
Único AA	3,23	25,21	2,10	303,07	0,011
CCR sincrónico	2,42	11,22	2,00	62,91	0,006

AA: adenoma avanzado; CCR: cáncer colorrectal; DAG: displasia de alto grado.

de lesiones el que está alterado en el SL, sino la rapidez de su evolución. Un paciente que no presentara dicho síndrome podría permanecer años con uno o 2 microadenomas quiescentes, pero el hecho de tener alterado el sistema MMR puede hacer que dichas lesiones vayan evolucionando hacia la DAG y el CCR. Sin embargo, dado que desconocemos el estudio genético de estos 10 pacientes con alteración IHQ y el estado del gen BRAF^{V600} no podemos llegar a conclusiones estrictas, sino tomar estos hallazgos con cautela y esperar a estudios más contundentes.

Otro factor de riesgo para presentar una IHQ nuclear patológica en nuestra serie fue la localización en el colon derecho de los pólipos con DAG. Estos resultados concuerdan con un estudio indio realizado en 2011¹⁶ sobre adenomas en la población general, estudiados mediante IHQ, que reporta mayor tendencia a presentar resultados patológicos si el pólipo se localiza en el colon derecho. Este hecho, asimismo, concuerda con la evidencia científica conocida hasta el momento, que describe una mayor tendencia a presentar CCR en el colon derecho en los pacientes afectados de SL¹¹, por lo que es lógico que sus lesiones precursoras también lo hagan.

A pesar de encontrar asociación entre la presencia de CCR sincrónico y la alteración de IHQ en los adenomas con DAG, este dato no es muy relevante para la práctica diaria, ya que se ha demostrado que dicho análisis es más sensible en los CCR, por lo que no supone ningún cambio en las recomendaciones actuales.

Otro hallazgo a destacar en nuestro estudio fue la realización rutinaria de IHQ para proteínas reparadoras de ADN en casi el 90% de los casos con displasia de alto grado. Aunque se pone de relieve que la adherencia a dicha práctica fue incompleta, sí alcanzó porcentajes superiores a los descritos previamente en otros estudios realizados en muestras tumorales, superando ampliamente al mejor de los resultados obtenidos por Marquez et al.², que se sitúa en torno al 76%.

Un punto fuerte de nuestro estudio fue el diseño poblacional del estudio, que permitió reclutar un amplio número de casos.

Entre las limitaciones de nuestro estudio cabe destacar la existencia de un posible sesgo interobservador de interpretación de la IHQ, a pesar de la experiencia de los patólogos que la realizaron. Otra de las limitaciones es que el número de casos en nuestra serie con alteración de la IHQ es escaso, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela. Finalmente, la carencia de los resultados del estudio genético y molecular (IMS, estado CIMP, mutación BRAF^{V600}) de nuestros casos en el momento actual no nos permiten describir el rendimiento diagnóstico del cribado de SL mediante IHQ, ni la distinción de expresión patológica de proteínas reparadoras de ADN por otras causas. En este sentido sería interesante la realización de nuevos estudios enfocados a dicha confirmación diagnóstica para conocer el rendimiento de la estrategia universal del cribado de SL mediante IHQ en los casos de adenoma con DAG en la práctica habitual.

Conclusión

La prevalencia de expresión nuclear patológica de las proteínas de los genes reparadores de ADN en pacientes con

adenomas que presentan DAG en nuestra serie fue elevada (5,35%). Estos datos sugieren una posible estrategia de detección precoz de SL mediante estudio IHQ en determinados pacientes diagnosticados de AA con DAG (jóvenes, localización proximal de la DAG y/o un único AA en la colonoscopia). Sería interesante desarrollar nuevos estudios que aportaran más datos para confirmar la indicación de la realización de dicho cribado en los casos descritos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hill AL, Sumra KK, Russell MM, Yoo J, Ko CY, Hart S, et al. A single institution experience in compliance with universal screening for Lynch syndrome in colorectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:543–50.
- Marquez E, Geng Z, Pass S, Summerour P, Robinson L, Sarode V, et al. Implementation of routine screening for Lynch syndrome in university and safety-net health system settings: Successes and challenges. *Genet Med.* 2013;15:925–32.
- Balaguer F. Cáncer colorectal familiar y hereditario. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37 Supl 3:77–84.
- IJspeert JE, van Doorn SC, van der Brug YM, Bastiaansen BA, Fockens P, Dekker E. The proximal serrated polyp detection rate is an easy to measure proxy for the detection rate of clinically relevant serrated polyps. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015;25:169–82.
- Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1315–29.
- Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD, Passarelli MN, Phipps AI, Wurscher MA, et al. Genomic aberrations occurring in subsets of serrated colorectal lesions but not conventional adenomas. *Cancer Res.* 2013;73:2863–72.
- Evaluation of genomic applications in practice and prevention (EGAPP) working group: Recommendations from the EFAPP working group: Genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med.* 2009;11:35–41.
- Heald B, Plessec T, Liu X, Pai R, Patil D, Moline J, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol.* 2013;31:1336–40.
- Karlitz JJ, Hsieh MC, Liu Y, Blanton C, Schmidt B, Jessup JM, et al. Population-based Lynch syndrome screening by microsatellite instability in patients ≤ 50 : prevalence, testing determinants, and result availability prior to colon surgery. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:948–55.
- Ferreira S, Claro I, Lage P, Filipe B, Fonseca R, Sousa R, et al. Colorectal adenomas in young patients: Microsatellite instability is not a useful marker to detect new cases of Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:909–15.
- Walsh MD, Buchanan DD, Pearson SA, Clendenning M, Jenkins MA, Win AK, et al. Immunohistochemical testing of conventional adenomas for loss of expression of mismatch repair proteins in Lynch syndrome mutation carriers: A case series from the Australasian site of the colon cancer family registry. *Mod Pathol.* 2012;25:722–30.

12. Pino MS, Mino-Kenudson M, Wildemore BM, Ganguly A, Batten J, Sperduti I, et al. Deficient DNA mismatch repair is common in Lynch syndrome-associated colorectal adenomas. *J Mol Diagn*. 2009;11:238–47.
13. Iino H, Simms L, Young J, Arnold J, Winship IM, Webb SJ, et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut*. 2000;47:37–42.
14. Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, Sen A, Turgeon DK, Ruffin MT 4th, et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5:574–82.
15. Patel SG, Lowery JT, Gatof D, Ahnen DJ. Practical opportunities to improve early detection and prevention of colorectal cancer (CRC) in members of high-risk families. *Dig Dis Sci*. 2015;60:748–61.
16. Molaei M, Yadollahzadeh M, Almasi S, Shivarani S, Fatemi SR, Zali MR. Sporadic colorectal polyps and mismatch repair proteins. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011;54:725–9.
17. Velayos FS, Allen BA, Conrad PG, Gum J Jr, Kakar S, Chung DC, et al. Low rate of microsatellite instability in young patients with adenomas: Reassessing the Bethesda guidelines. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1143–9.
18. Stoffel EM, Syngal S. Adenomas in young patients: What is the optimal evaluation? *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1150–3.
19. Balbinotti RA, Ribeiro Y, Sakai P, Safatle-Ribeiro AV, Balbinotti SS, Scapulatempo C. hMLH1, hMSH2 and cyclooxygenase-2 (Cox-2) in sporadic colorectal polyps. *Anticancer Res*. 2007;27:4465–72.
20. Pendergrass C. Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: An epidemiologic necropsy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1011–5.