



# 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 García<sup>1</sup>, V.H. Roos<sup>2</sup>, M. Navarro<sup>3</sup>, M. Pineda<sup>3</sup>, B. Caballol<sup>1</sup>, L. Moreno<sup>1</sup>, S. Carballal<sup>1</sup>, L. Rodríguez-Alonso<sup>4</sup>, T. Ramón y Cajal<sup>5</sup>, G. Llorca<sup>6</sup>, V. Piñol<sup>7</sup>, A. López Fernández<sup>8</sup>, I. Salces<sup>9</sup>, M.D. Picó<sup>10</sup>, L. Rivas<sup>11</sup>, L. Bujanda<sup>12</sup>, M. Garzón<sup>13</sup>, A. Pizarro<sup>13</sup>, E. Martínez de Castro<sup>14</sup>, M.J. López-Arias<sup>14</sup>, C. Poves<sup>15</sup>, C. Garau<sup>16</sup>, D. Rodríguez-Alcalde<sup>17</sup>, M. Herraiz<sup>18</sup>, C. Álvarez-Urrutia<sup>19</sup>, A. Dacal<sup>20</sup>, M. Carrillo-Palau<sup>21</sup>, L. Cid<sup>22</sup>, M. Ponce<sup>23</sup>, E. Barreiro-Alonso<sup>24</sup>, E. Saperas<sup>25</sup>, E. Aguirre<sup>26</sup>, C. Romero<sup>27</sup>, B. Bastiaansen<sup>2</sup>, M. González-Acosta<sup>3</sup>, B. Morales-Romero<sup>1</sup>, T. Ocaña<sup>1</sup>, L. Rivero-Sánchez<sup>1</sup>, G. Jung<sup>1</sup>, X. Bessa<sup>19</sup>, J. Cubiella<sup>11</sup>, R. Jover<sup>28</sup>, F. Rodríguez-Moranta<sup>4</sup>, J. Balmaña<sup>8</sup>, J. Brunet<sup>29</sup>, A. Castells<sup>1</sup>, E. Quintero<sup>21</sup>, E. Dekker<sup>2</sup>, G. Capella<sup>3</sup>, M. Serra-Burriel<sup>30</sup>, L. Moreira<sup>1</sup>, M. Pellise<sup>1</sup> y F. Balaguer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital 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. <sup>2</sup>Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Cancer Center Amsterdam, Meibergdreef<sup>9</sup>, Amsterdam (Países Bajos). <sup>3</sup>Instituto Catalán de Oncología, ONCOBELL program, IDIBELL, Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet. <sup>4</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet. <sup>5</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>6</sup>Parc Taulí Hospital Universitari, Consorci Sanitari de Terrasa, Sabadell-Terrasa. <sup>7</sup>Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. <sup>8</sup>Grupo de Cáncer Hereditario, Vall d'Hebron Instituto de Oncología, Barcelona. <sup>9</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>10</sup>Hospital General Universitario de Elche, Instituto de Investigación Biomédica ISABIAL, Elche. <sup>11</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Orense, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, CIBEREHD, Ourense. <sup>12</sup>Biodonostia Health Research Institute, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián. <sup>13</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>14</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL Santander. <sup>15</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>16</sup>Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca. <sup>17</sup>Hospital de Móstoles. <sup>18</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>19</sup>Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona. <sup>20</sup>Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. <sup>21</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. <sup>22</sup>Xerencia Xestión Integrada de Vigo, SERGAS. Research Group in Digestive Diseases, Galicia Sur Health Research Institute (IIS Galicia Sur). Vigo. <sup>23</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>24</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. <sup>25</sup>Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat, School of Medicine, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona. <sup>26</sup>Hospital Quirónsalu, Zaragoza. <sup>27</sup>Parc Taulí Hospital Universitari, Consorci Sanitari de Terrasa, Sabadell-Terrasa. <sup>28</sup>Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Biomédica ISABIAL, Alicante. <sup>29</sup>Instituto Catalán de Oncología, IDIGI, Universitat de Girona, Hospital Doctor Josep Trueta, Girona. <sup>30</sup>Epidemiology, 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* 19 (6%), *MSH2* 22 (6,7%), *MSH6* 13 (5,9%), *PMS2* 3 (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.