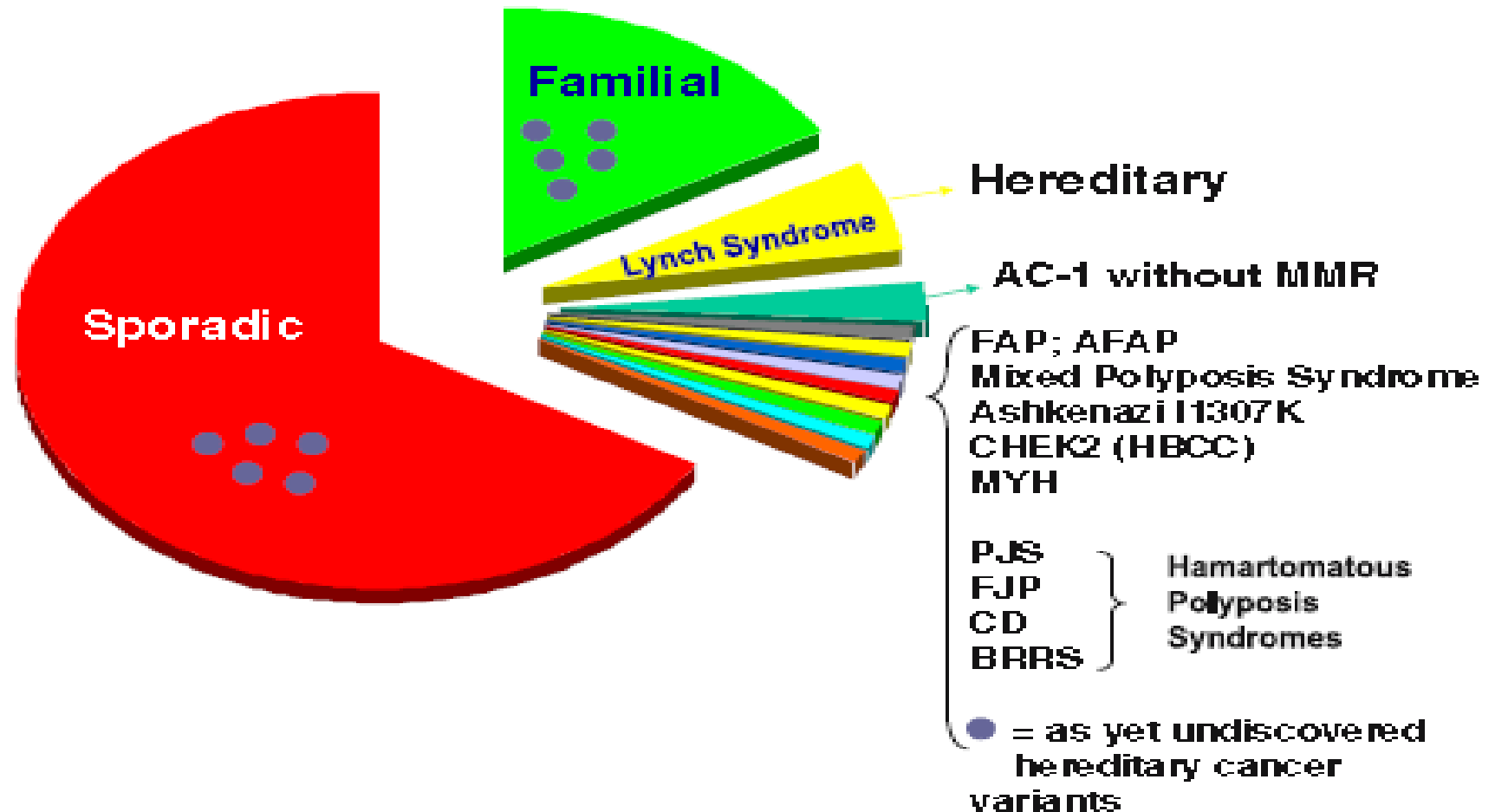


SÍNDROME DE LYNCH

Dra. Carmen Guillén Ponce
Jefa de Sección de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal

RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL



Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma. *Arch Intern Med.* 1913;12:546-555.

Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer.* 1971;27:1505-1511.

Julie A. Douglas; Stephen B. Gruber; Karen A. Meister; et al. History and Molecular Genetics of Lynch Syndrome in Family G: A Century Later. *JAMA* 2005;294(17):2195-2202

Yan H, Papadopoulos N, Marra G, et al. Conversion of diploidy to haploidy. *Nature.* 2000;403:723-724.

A. S. Warthin papers, Bentley Historical Library, University of Michigan

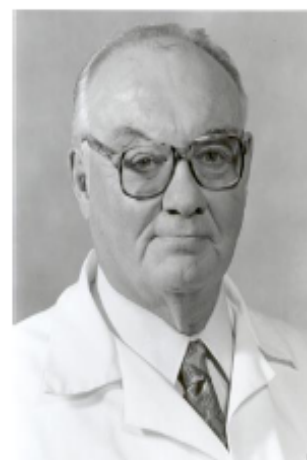
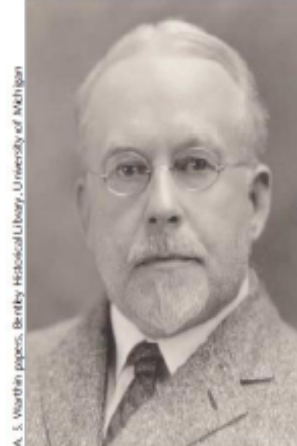


Figure 2. Pedigree of Family G Generations I and II

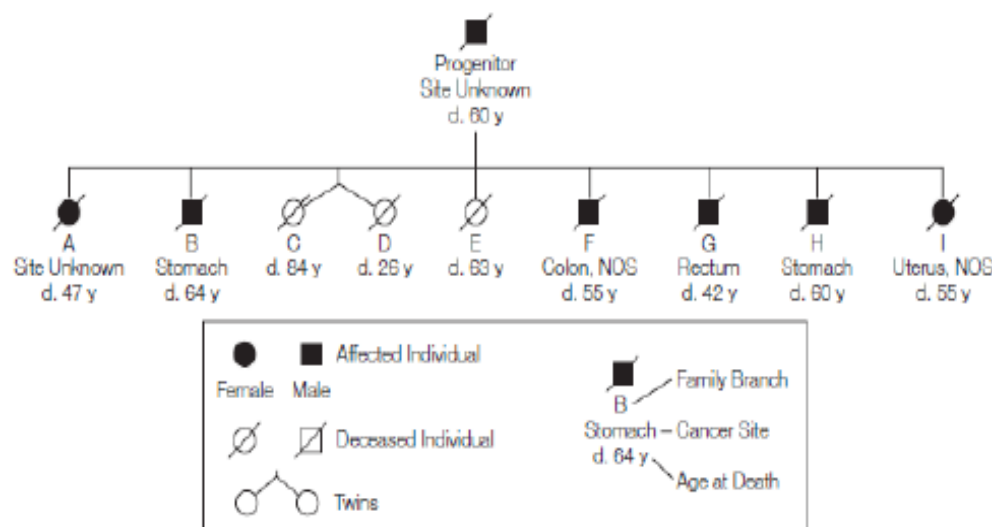


Table 1. Demographic Characteristics of Family G by Generation

Generation	Birth Years	No. of Members	No. of Deaths	Current Age, Mean (SD), y*
II	1827-1846	9	9	
III	1845-1891	65	65	
IV	1874-1929	149	120	90 (8)
V	1902-1959	188	62	66 (12)
VI	1927-1988	319	7	44 (11)
VII	1952-1998	188	1	25 (12)
VIII	1983-1999	11	0	9 (5)
Total	1827-1999	929	264	45 (21)

*Age current as of March 2000.

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO

- Síndrome de cáncer colorrectal hereditario más frecuente.
- ~2-3% de todos los CCR y 2% de cánceres de endometrio.
- Herencia autosómica dominante.
- Mutaciones germinales en genes que reparan los errores de apareamiento de bases durante la replicación del ADN (genes MMR):
 - MLH1
 - MSH2
 - MSH6
 - PMS2
- Inestabilidad de microsatélites.
- Múltiples tumores.
- Edad al diagnóstico precoz (~45 años).

RIESGO DE CÁNCER: SÍNDROME DE LYNCH

Tipo de cáncer	Sd. Lynch	Población general	Riesgo (.)
	%	%	
Colorrectal	80-82	5-6	16
Endometrial	50-60	2-3	20-30
Gástrico	13	1	13
Ovárico	12	1-2	6-12
Intestino delgado	1- 4	0.001	1000 - 4000
Vejiga	4	1-3	1.3-4
Cerebral	4	0.6	6-7
Renal, pelvis	3	1	3
Tracto biliar	2	0.6	3-4

Chung DC. Ann Intern Med 2003;138:560-570

Cáncer colorrectal en el síndrome de Lynch



- Riesgo 25-75% a lo largo de la vida.
- Hombres > Mujeres.
- Adenomas: grandes, planos, proximales, displasia alta y/o histología vellosa.
- Secuencia adenoma-carcinoma acelerada.
- Cáncer colorrectal:
 - Proximal (~70%).
 - Infiltrado linfocitario, poco diferenciado y mucinoso.

Tumores extracólicos en el síndrome de Lynch

- Cáncer de endometrio:
 - 50-70% riesgo en mujeres portadoras.
 - Edad de diagnóstico ~50 años.
 - Carcinoma endometriode.
- Cáncer de ovario, estómago, intestino delgado, páncreas, vías biliares, pelvis renal y uréter.
- ¿Cáncer de mama, cáncer de próstata, neoplasias hematológicas?

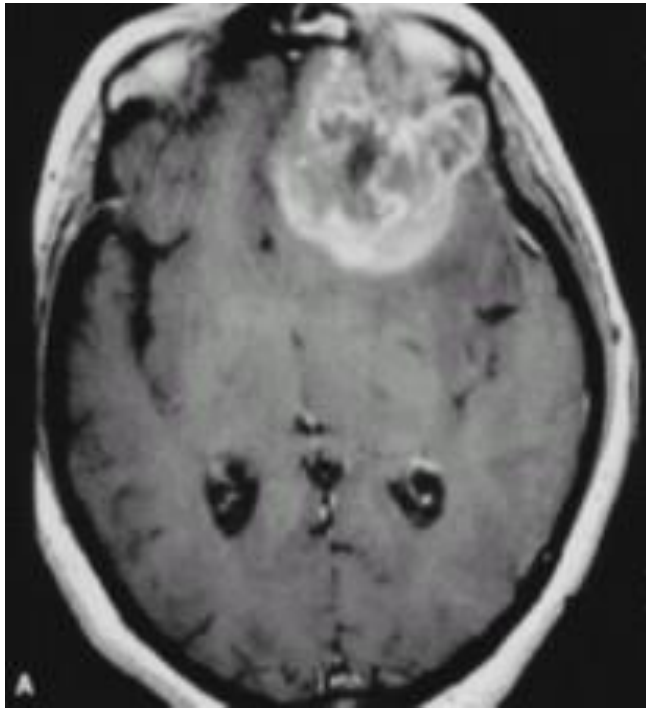
Soravia C, et al. Am J Med Genet 2003;121A(2):159-162.

SÍNDROME DE MUIR-TORRE



- Asociado con mutaciones MSH2 or MLH1 (generalmente MSH2)
- Hallazgos típicos del síndrome de Lynch y:
 - Tumores de glándulas sebáceas
 - Keratoacantomas

SÍNDROME DE TURCOT



- Estirpe glial: glioblastoma multiforme, astrocitoma, oligodendroglioma
- 2/3 mutaciones en APC
- 1/3 mutaciones en PMS2 y MLH1
- Edad de presentación variable
- Riesgo relativo x 6
- 3ª causa muerte en CCHNP

De Jong AE et al. Gastroenterology 2006

Genes responsables del CCHNP

MSH2

3/12/1993 Fishel R, et al. Cell 75(5):1027-1038.

17/12/1993 ► Leach FS, et al. Cell 75(6): 1215-1225.

MLH1

17/03/1994 Bronner CE, et al. Nature 368(6468):258-261.

18/03/1994 ► Papadopoulos N, et al. Science 263(5153): 1625-1629.

MSH6

15/09/1997 Akiyama Y, et al. Cancer Res. 57(18):3920-3923.

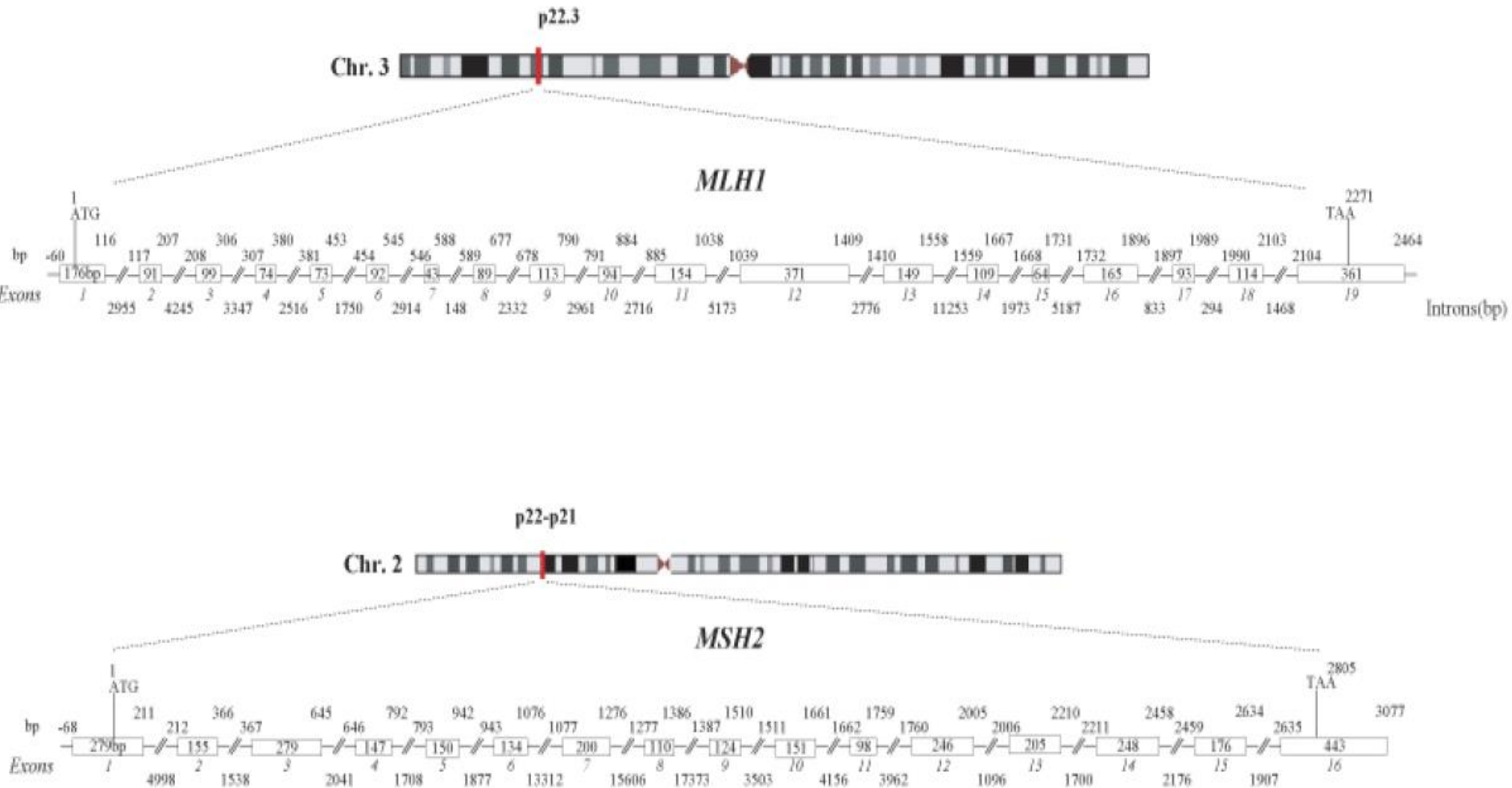
17/11/1997 ► Miyaki M, et al. Nat Genet. 17(3): 271-272.

PMS2

05/2005 Worthley DL, et al. Gastroenterology 128(5):1506-1509.

02/2006 ► Hendriks YM, et al. Gastroenterology 130(2): 312-322.

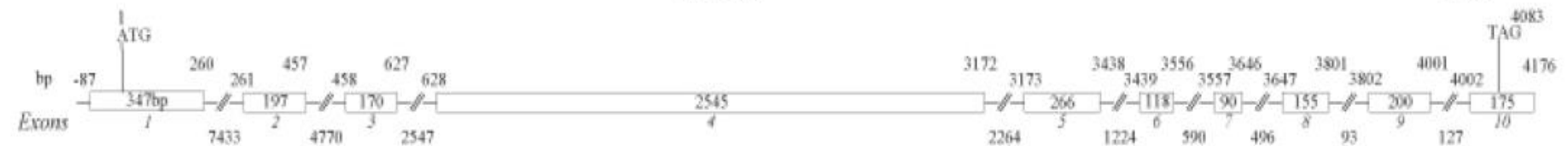
Genes MMR localización cromosómica y estructura génica



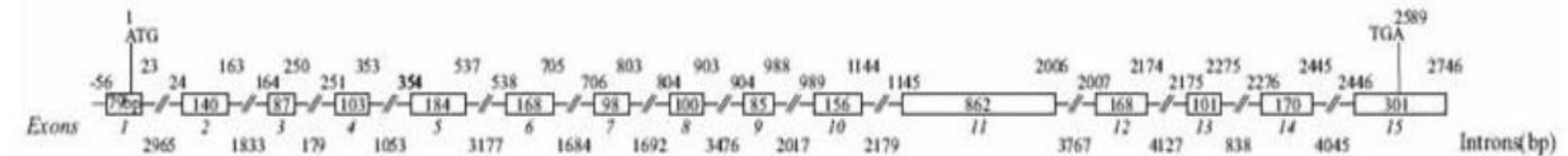
Genes MMR localización cromosómica y estructura génica



MSH6



PMS2



Mutaciones detectadas en genes MMR de Familias CCHNP

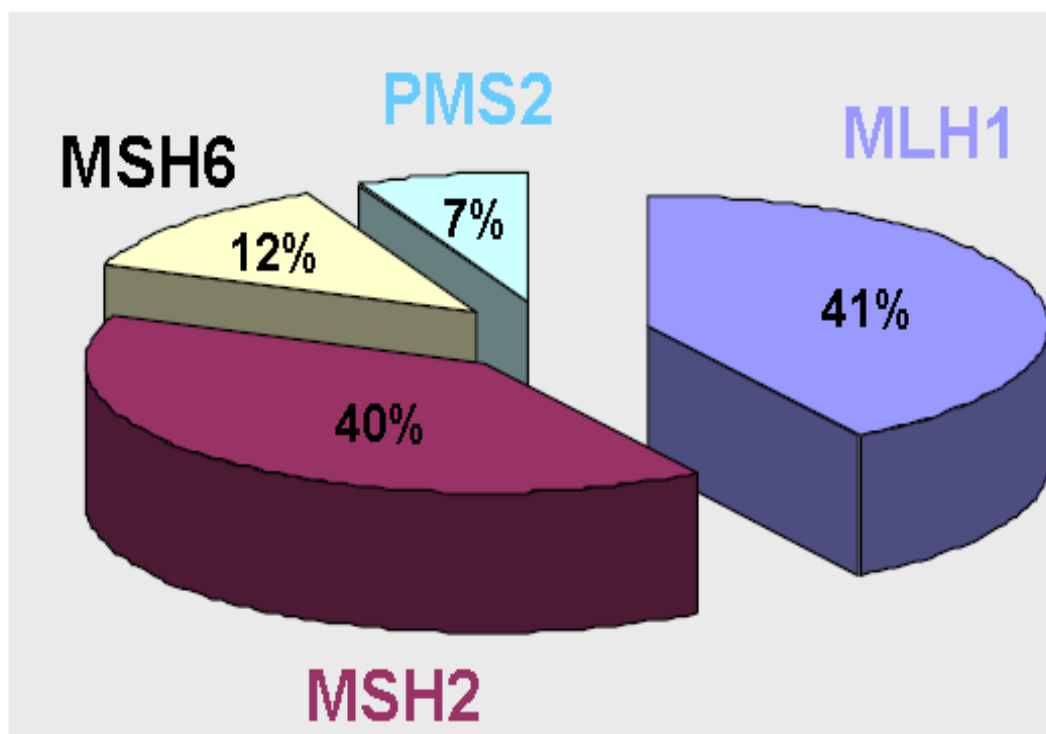
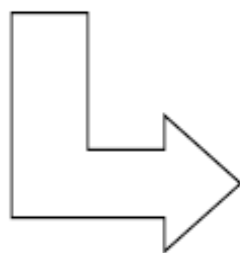
Esporádico

Familiar

Síndromes
raros CCR

PAF

CCHNP



Prevalencia de las mutaciones en *MLH1/MSH2*

Personal History	Family History (Includes at least one first or second degree relative)	
	No Affected Relatives	≥1 Relative Affected
Colorectal Cancer <50	7.2 %	27.5 %
Colorectal Cancer ≥50	4.4 %	14.1 %
Endometrial Cancer <50	7.0 %*	29.9 %
Other Lynch Syndrome Cancer	3.6 %**	14.3 %
>1 Lynch Syndrome Cancer	8.8 %	45.8 %

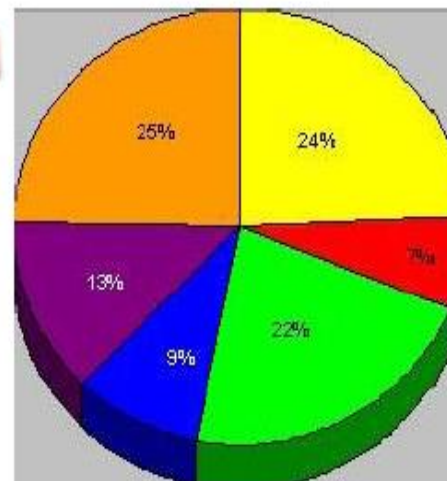
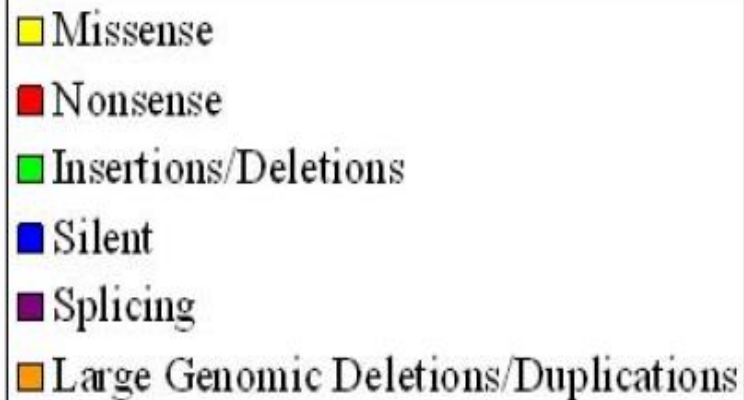
N=3410

*Estimate calculated according to PREMM_{1,2} model; Myriad's N<25. PREMM_{1,2} model can be found at: <http://www.dana-farber.org/pat/cancer/gastrointestinal/crc-calculator/default.asp>

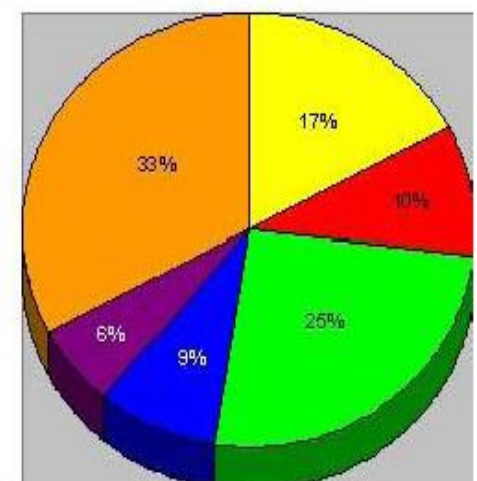
** Myriad's N<50

www.myriadtests.com

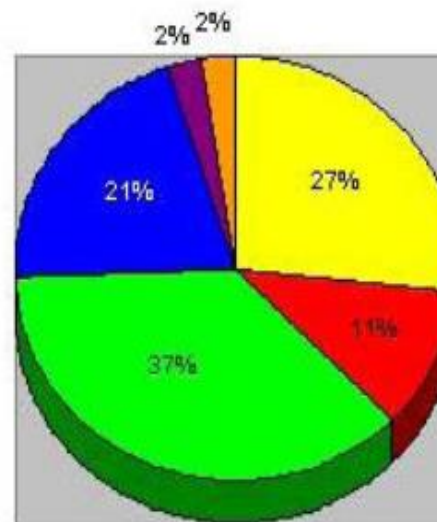
Tipos de mutación en genes MMR



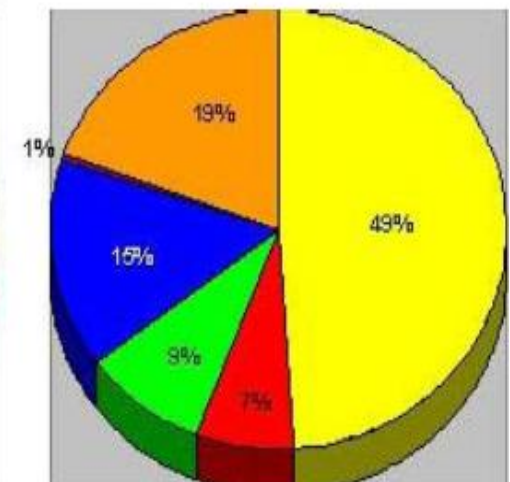
MLH1



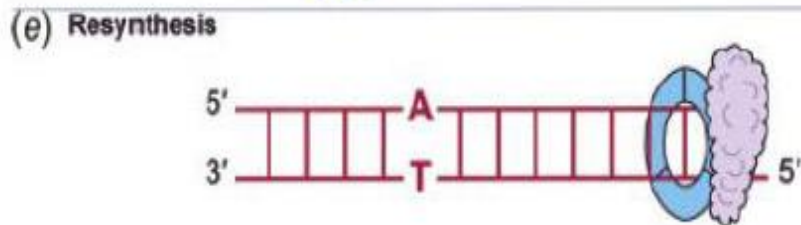
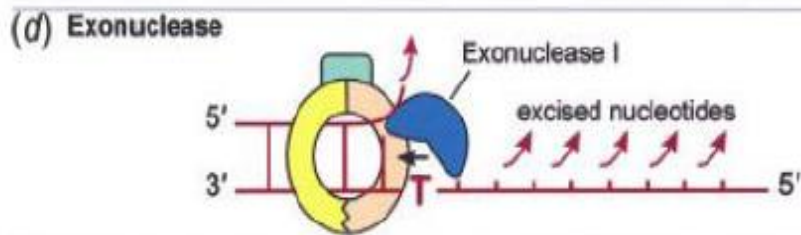
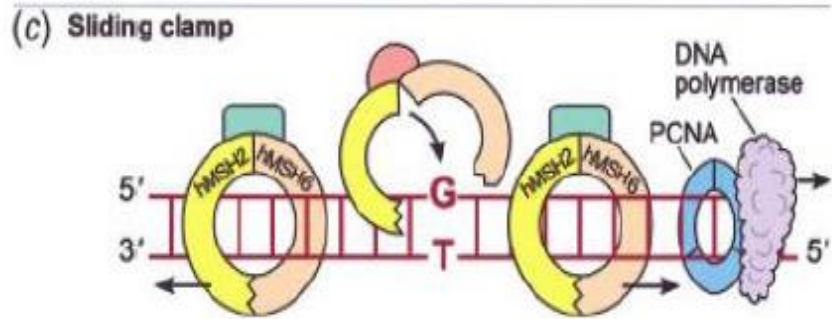
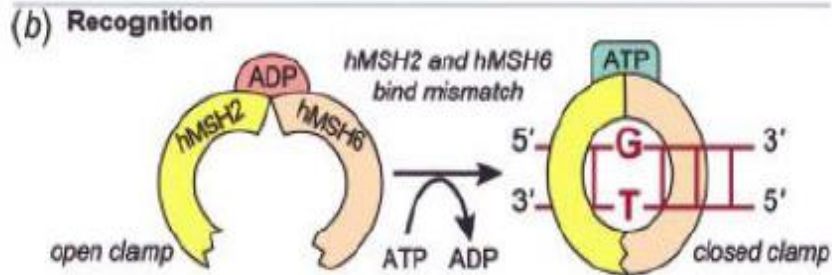
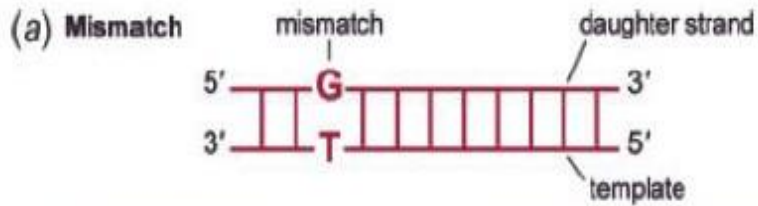
MSH2



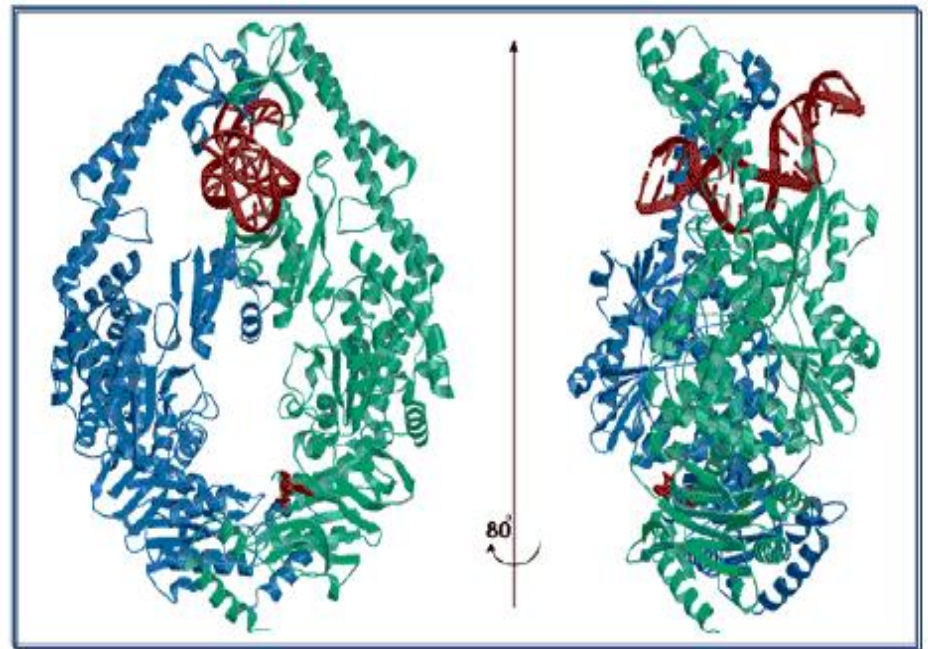
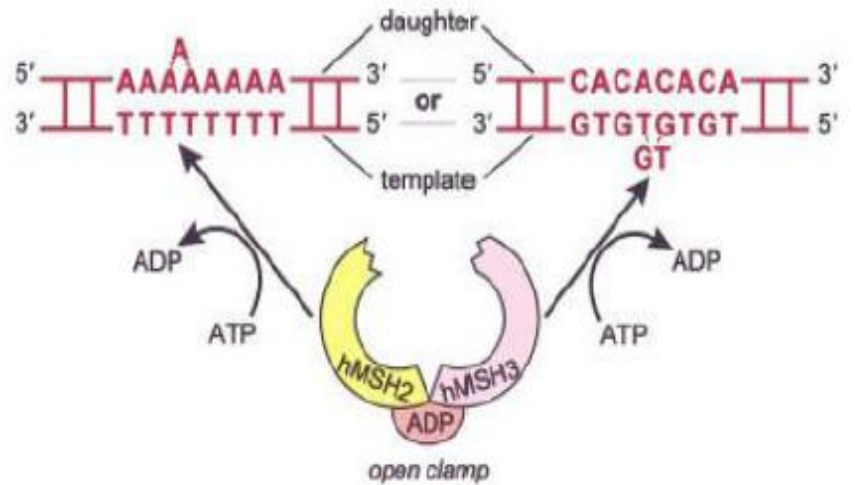
MSH6



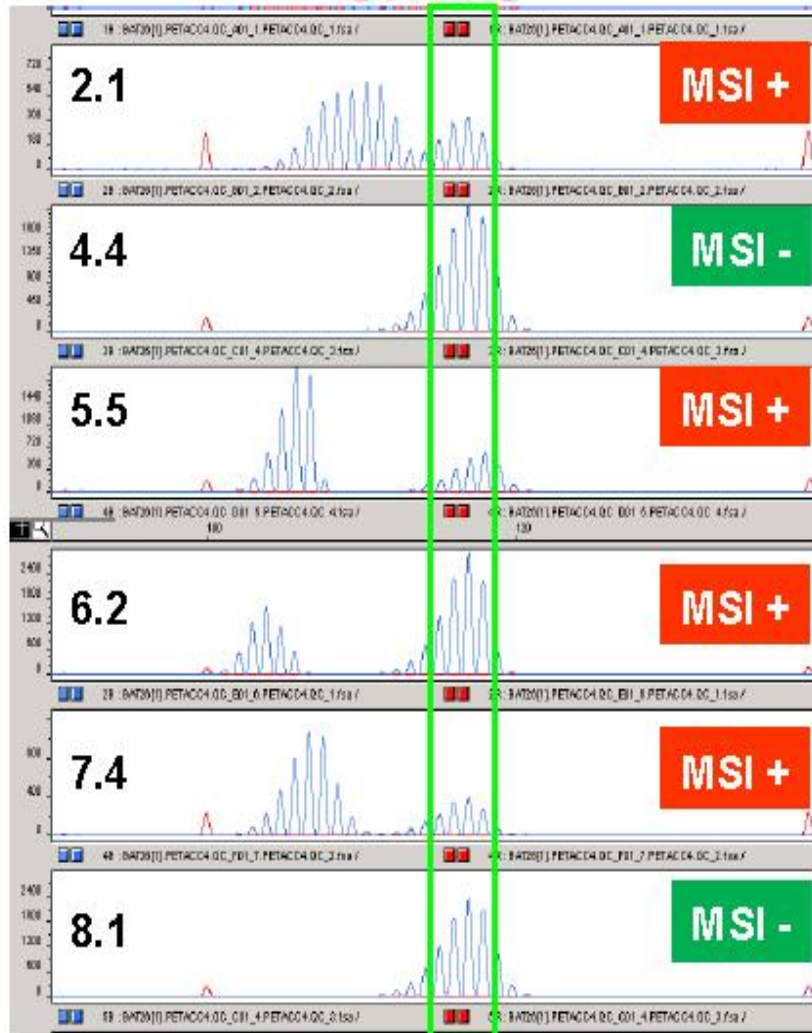
PMS2



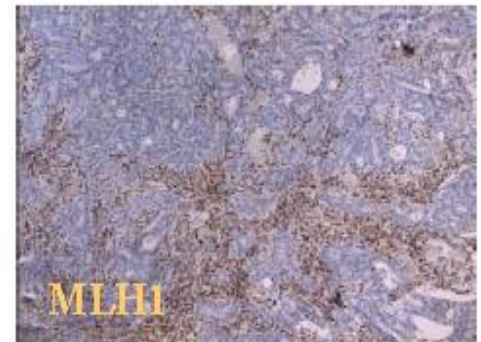
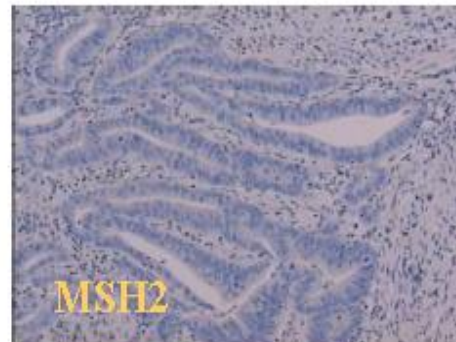
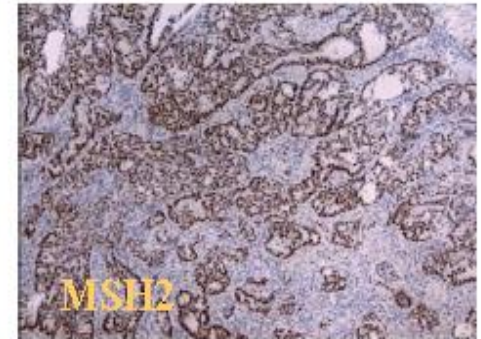
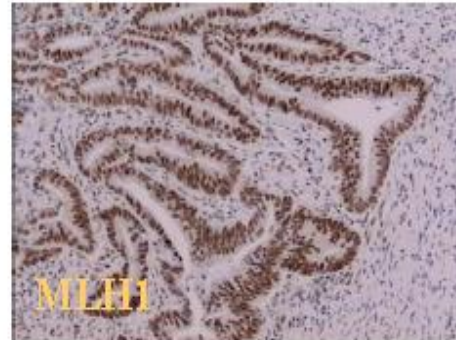
Mismatch Repair (MMR)



INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES BAT26



INMUNOHISTOQUÍMICA DE GENES MMR



A) Criterios de Ámsterdam ⁽²³⁾

1. Tres familiares afectados de cáncer colorrectal, uno de ellos en primer grado de parentesco con los otros dos.
2. Al menos, 2 generaciones afectadas.
3. Al menos, 1 cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
4. Poliposis excluida.

B) Criterios de Ámsterdam II ⁽²⁴⁾

1. Tres familiares con cáncer asociado a CCHNP (colorrectal, endometrial, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno en primer grado de los otros dos.
2. Al menos 2 generaciones afectadas.
3. Al menos, 1 cáncer diagnosticado antes de los 50 años.
4. Poliposis excluida.

CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR DE TIPO X

- Familias que cumplen criterios de Amsterdam I.
- Ausencia de IMS.
- IHQ normal.
- Ausencia de mutaciones (puntuales y grandes reordenamientos) en los genes reparadores.

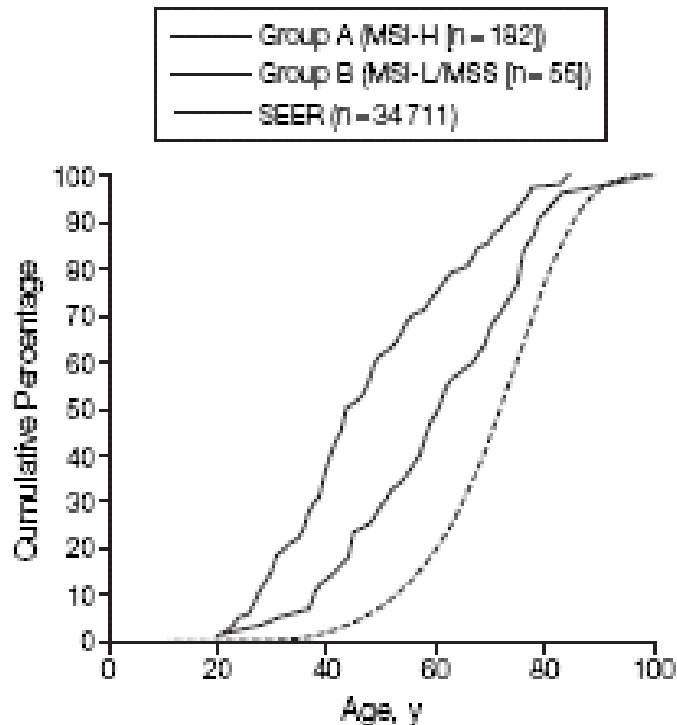
NM Lindor et al. JAMA 2005;293(16):2028

Lower Cancer Incidence in Amsterdam-I Criteria Families Without Mismatch Repair Deficiency

Familial Colorectal Cancer Type X

M. Lindor,

JAMA, April 27, 2005—Vol 293, No. 16 1979



Curves exclude the 3 affected family members used to define the Amsterdam-I criteria. MSI-H indicates microsatellite instability-high; MSI-L, microsatellite instability-low; MSS, microsatellite stable; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.

- 161 familias AC-I → 3422 individuos
 - Grupo A: con defecto MMR
 - Grupo B: sin defecto MMR
- Incremento riesgo de CCR y tumores relacionados con CCHNP en el grupo A.
- Incremento riesgo de CCR y no de otros tumores relacionados en el grupo B.
- Riesgo de CCR en el grupo A: 6,1 (5,2-7,2)
- **Riesgo de CCR** en el grupo B: **2,3** (1,7-3) ($p < 0,001$).
- Edad de diagnóstico de CCR:
 - Grupo A: 48,5 años
 - Grupo B: **60,7 años**

C) Criterios de Bethesda ⁽²⁵⁾

1. Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
2. Cáncer colorrectal u otro cáncer asociado a CCHNP* sincrónicos o metacrónicos, sin tener en cuenta la edad.
3. Cáncer colorrectal con morfología de alta IMS (caracterizada por la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, carcinoma con diferenciación mucinosa o en anillo de sello, reacción linfocitaria peritumoral tipo Crohn-like, patrón de crecimiento medular) antes de los 60 años.
4. Cáncer colorrectal con uno o más familiares en primer grado con cáncer colorrectal u otro cáncer relacionado con CCHNP*, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
5. Cáncer colorrectal con dos o más familiares con cáncer colorrectal o cánceres asociado a CCHNP*, sin tener en cuenta la edad.

* Incluye endometrio, ovario, gástrico, intestino delgado, tracto urinario, tracto biliar, páncreas, cerebro y glándula sebácea.

CCHNP

Frequency of HNPCC in Spain

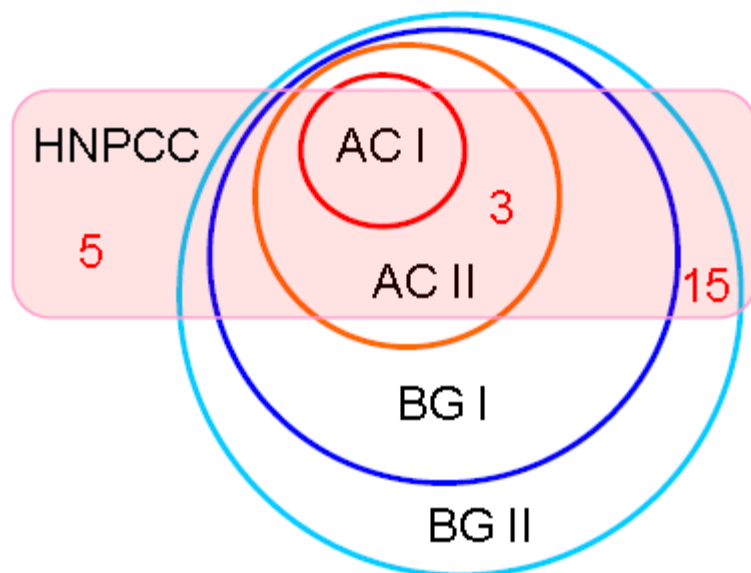
(Piñol V et al, Eur J. Gastroenterol. Hepatol. 2004)

(EPICOLON study, n=1222)

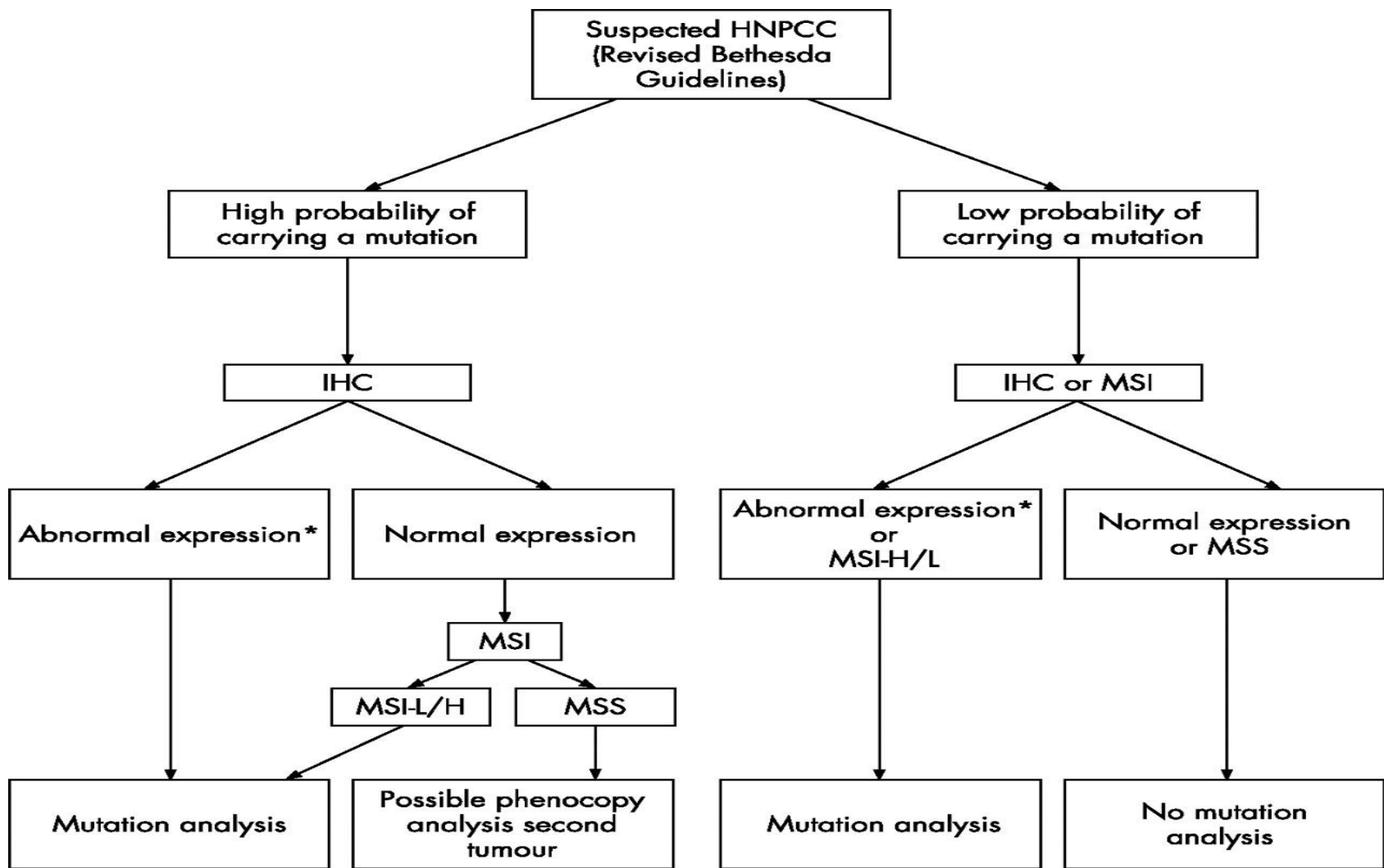
Amsterdam I: 1.7%

Amsterdam II: 2.5%

Bethesda Guidelines: 19.2%



Hampel H et al, N. Engl. J. Med. 2005
n=1066



**If MLH1 expression is lost, DNA analysis of BRAF in the tumour can be performed because the presence of a BRAF-V600E mutation makes hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) very unlikely.*

MODELOS PREDICTIVOS

- MMRpro:
 - <http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>
 - Historia personal y familiar de CCR y cáncer de endometrio.
 - Edad de diagnóstico (o edad actual de los familiares sanos).
 - Resultados del estudio MMR.
 - Predice probabilidad de una persona de tener mutaciones deletéreas en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.
 - Estima el riesgo de cáncer en personas no afectadas, portadores, no estudiados, y con resultados no informativos.
- PREMM1,2:
 - <http://www.dana-farber.org/pat/cancer/gastrointestinal/crc-calculator/default.asp>.
 - Historia personal y familiar de CCR, cáncer de endometrio y otros cánceres asociados.
 - Edad de diagnóstico
 - Predice la presencia de mutaciones en los genes *MLH1* o *MSH2*.

Chen S et al. JAMA 2006;296(12):1479-1487

Balaguer F et al. Gastroenterology 2008;134(1):39-46

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL ESTUDIO GENÉTICO

BENEFICIOS

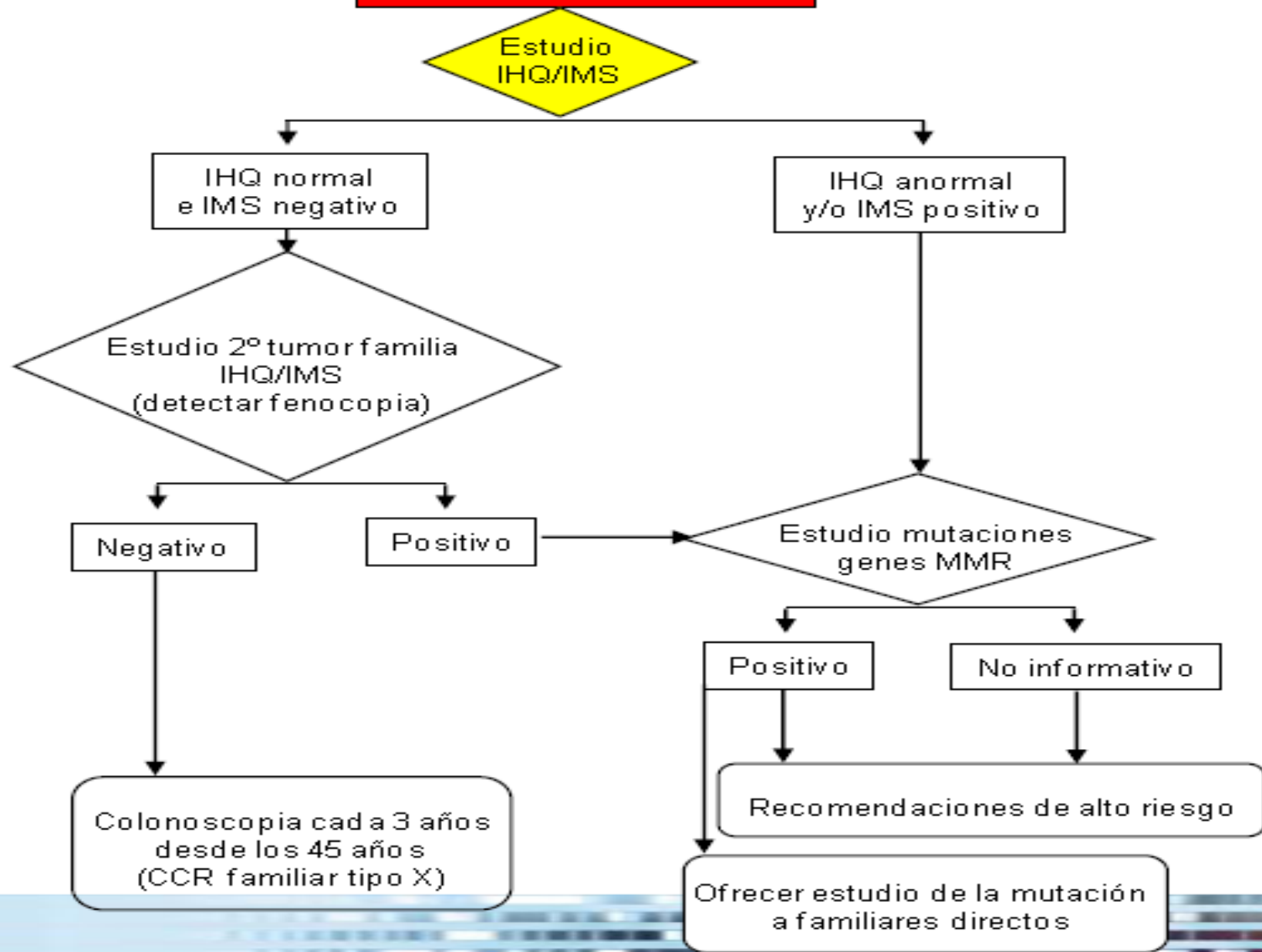
- Aumento de la seguridad del diagnóstico.
- Valoración del riesgo.
- Cribado clínico y seguimiento de los portadores en la familia.
- Identificación de no-portadores

LIMITACIONES Y RIESGOS

- Probabilidad, penetrancia incompleta.
- Resultado no informativo.
- Variante de significado incierto.
- Discriminación.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Crterios de Ámsterdam II



Análisis de Mutaciones

Extracción de DNA (sangre periférica)

**Amplificación por PCR:
secuencias codificantes y uniones intrón/exón**

Secuenciación de DNA

**Métodos de cribado rápido
de mutaciones**

+

**Análisis grandes reordenamientos
(MLPA)**



Tipología de las variantes genéticas detectadas según su significado clínico

Mutación patogénica

- previamente caracterizada como tal: bases de datos, bibliografía.
- mutación que produce un codon de parada prematuro: mutaciones puntuales tipo *stop codon*, deleciones e inserciones que originan cambio en la pauta de lectura.
- mutaciones que afectan a sitios de *splicing*.
- grandes reordenamientos.
- nuevas variantes que implican cambio de aa ó silentes en las que se ha demostrado su carácter patogénico.

Variante de significado incierto ó Variante no clasificada

Variantes en las que no hay evidencias de su carácter patogénico. Pueden ser de tipo *missense* o localizarse en zonas de *splicing*.

Polimorfismo

Variante presente en la población normal con una frecuencia superior al 1%.

Neutral
Polimorfismo

Deletérea
Patogénica

Memorial University of Newfoundland - Faculty of Medicine - Windows Internet Explorer

http://www.med.mun.ca/MMR/variants/search.aspx

Archiva Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Memorial University of Newfoundland - Faculty of Med...

Página Herramientas

Mismatch Repair Genes Variant Database

[Home](#)
[What's New](#)
[Search Database](#)
[Database Stats](#)
[The Genes](#)
[Contributors](#)
[Submissions](#)
[Related Links](#)
[Help](#)
[Contact Us](#)

Search Database

Gene

DNA change (e.g. c.3415G>A)

Protein change (e.g. p.Gly1139Ser)

Codon

Variant type complex
indel
large del (>= 1 exon)

Author (last name of first author)

Year Published 1993
1994
1995

Note: All variants are named according to the nomenclature described by the Human Genomic Variant Society (HGVS) as of August 25th, 2005.
Always reset when beginning a new search.

Below are the reference sequences used for describing the alleles found in this database.

	Genomic	Transcript	Protein
MLH1	AC011816.17	NM_000249.2	NP_000240.1
MSH2	AC079775.6	NM_000251.1	NP_000242.1
MSH6	AC006509.15	NM_000179.1	NP_000170.1

Inicio

Memorial University o...

HQJE

DOCUMENTO CO-MP...

Internet

100%

ES

11:50

M.O. Woods, P. Williams, A. Careen, L. Edwards, S. Bartlett, J. McLaughlin, H. B. Younghusband. (2007). A new variant database for mismatch repair genes associated with Lynch syndrome. Hum. Mut. 28: 669-673.

International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours



Home Society News Meetings Guidelines Mutations Research Links

Mutations

LOVD
Leiden Open Variation Database

LOVD - Leiden Open Variation Database

LOVD v.2.0 Build 14 | [Current LOVD status](#) |
[Register as submitter](#) | [Log in](#)

Home

Variants

Submitters

Submit

Documentation

Home Switch gene

Home - Select gene database

Please select a gene database:

MLH1 (MutL homolog 1 (E.coli))

Select gene database

Simultaneidad de mutaciones patogénicas y VSI en el mismo caso

Splicing aberrante

Co-segregación con la enfermedad en los pedigrees

Frecuencia en controles

Modelos funcionales

Características anatómo-patológicas del tumor

Predicción de la repercusión funcional considerando la naturaleza y posición del cambio de aa

Grado de conservación del aminoácido entre especies

Neutral
Polimorfismo

Deletérea
Patogénica

CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO

Localización	MLH1		MSH2		MSH6	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Cualq. cáncer asociado	76%		80%		73%	
CCR	58-65%	50-53%	54-63%	39-68%	36-39%	18-30%
Endometrio	--	27%	--	40%	--	71%
Ovario	--	6%	--	12%	?	
Tracto urinario	2,1%	0,4%	20%	9%	?	
Estómago	6%		5%		?	
Intestino delgado	3%	6%	3%	6%	?	
Páncreas/vía biliar	4%					
T. cerebrales	1,7%		2,5%			
Glándulas sebáceas	42%		44%		0%	

Watson P et al. Int J Cancer 2008. Koessler T et al. Gut 2008. Hendriks et al. Gastroenterology 2004. Barrow E et al. Clin Genet 2008.

A frame-shift mutation of *PMS2* is a widespread cause of Lynch syndrome

J Med Genet 2008;45:340–345

M Clendenning,¹ L Senter,¹ H Hampel,¹ K Lagerstedt Robinson,² S Sun,³ D Buchanan,⁴
M D Walsh,⁴ M Nilbert,⁵ J Green,⁶ J Potter,⁷ A Lindblom,² A de la Chapelle¹

- Dificultad para el estudio genético (pseudogenes).
- <2% de los individuos con síndrome de Lynch.
- 5% pérdida de expresión por IHQ (62% detección mutaciones entre los individuos con pérdida de expresión de PMS2).
- Fenotipo atenuado de síndrome de Lynch.
- Riesgo acumulado de cáncer a los 70 años en pacientes con mutaciones PMS2:
 - CCR: 15-20%
 - Cáncer de endometrio: 15%
 - Cualquier cáncer asociado al síndrome de Lynch: 25-32% •

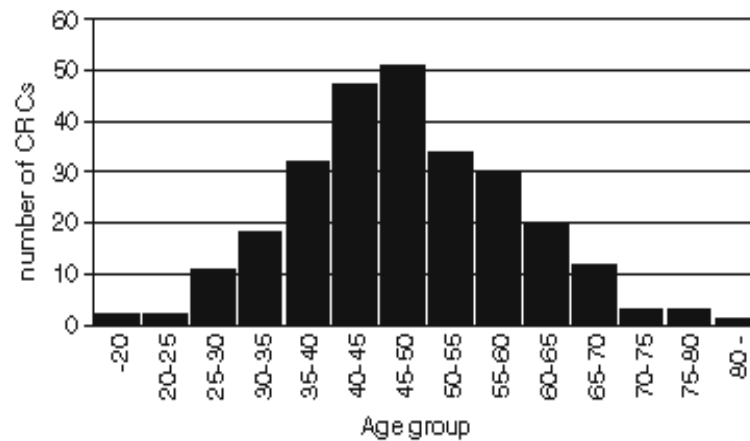
SEGUIMIENTO: COLONOSCOPIA

- Estudio finlandés
- Seguimiento 15 años
- 252 individuos de 22 familias con CCHNP:
 - Colonoscopia trienal: 133 individuos
 - Control: 119 individuos
- Descenso de la incidencia de CCR: 62%
- Descenso de la mortalidad: 65%



SEGUIMIENTO: COLONOSCOPIA

- Estudio holandés
- 666 portadores de mutación de 110 familias
- Seguimiento con colonoscopia: 41 CCR diagnosticados
 - 34 (83%) entre los 40-60 años
 - 5/34 al año de la colonoscopia
 - 8/34 entre 1-2 años
 - 21/34 más de 2 años después de la colonoscopia



Age (years)	70	75	80
Number of subjects alive and cancer free	56	39	25
Life expectancy in years (M/F) ^a	11.9/15.1	8.9/11.4	6.4/8.2
Proportion of Lynch syndrome mutation carriers developing their first CRC next 10 years (%)	10.7	10.3	4.0

^awww.cbs.nl

SEGUIMIENTO: COLONOSCOPIA CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR DE TIPO X

- Características:
 - Menor incidencia de cáncer (riesgo CCR x 2,3)
 - Edad de aparición de cáncer colorrectal más tardía
 - Escasa incidencia de cáncer de endometrio y tumores múltiples
- Estudio que comparó familias con agrupación de CCR con o sin MSI
(Dove-Edwin I et al. Gastroenterology 2006;130:1995)
 - Incidencia de adenomas igual en ambos grupos
 - Cáncer sólo en las familias que tenían tumores MSI
- Recomendación de las Guías europeas:
 - **En las familias sin MSI, se considera apropiado un seguimiento menos intensivo con colonoscopia (cada 3-5 años, comenzando 5-10 años antes del primer diagnóstico de CCR o a partir de los 45 años) (NE III, grado C)**

(Vasen FA et al. Journal of Medical Genetics 2007;44:353-362)

CIRUGÍA COLORRECTAL

- Colectomía subtotal vs resección parcial en pacientes con CCR detectado en el cribado
- Valoración de expectativas de vida según tipo de cirugía y edad

Variable	Value (%)	Ref
10 year risk of a metachronous CRC after:		
Proctocolectomy	0	
Subtotal colectomy with ileorectal anastomosis	4	9-12
Segmental resection or hemicolectomy	16	9
Distribution of screen detected CRC stages		7-9
≤2 year		
Dukes' A	32	
Dukes' B	54	
Dukes' C	14	
Colorectal cancer 5 year survival rates		13
Dukes' A	98	
Dukes' B	80	
Dukes' C	60	
Mortality rate associated with colorectal surgery	0.5	14-18

CRC, colorectal cancer.

	Age 27 y	Age 47 y	Age 67 y
Hemicolectomy overall*	31.6	20.6	10.5
Subtotal colectomy overall	33.9	21.6	10.8
Proctocolectomy overall	34.8	21.9	10.8
Hemicolectomy Dukes' A	42.4	27.4	13.7
Subtotal colectomy Dukes' A	45.8	28.9	14.1
Proctocolectomy Dukes' A	47.1	29.4	14.2
Hemicolectomy Dukes' B	29.1	19.0	9.8
Subtotal colectomy Dukes' B	31.1	19.8	10.0
Proctocolectomy Dukes' B	31.8	20.1	10.0
Hemicolectomy Dukes' C	16.9	11.3	6.2
Subtotal colectomy Dukes' C	17.6	11.6	6.2
Proctocolectomy Dukes' C	18.0	11.7	6.2

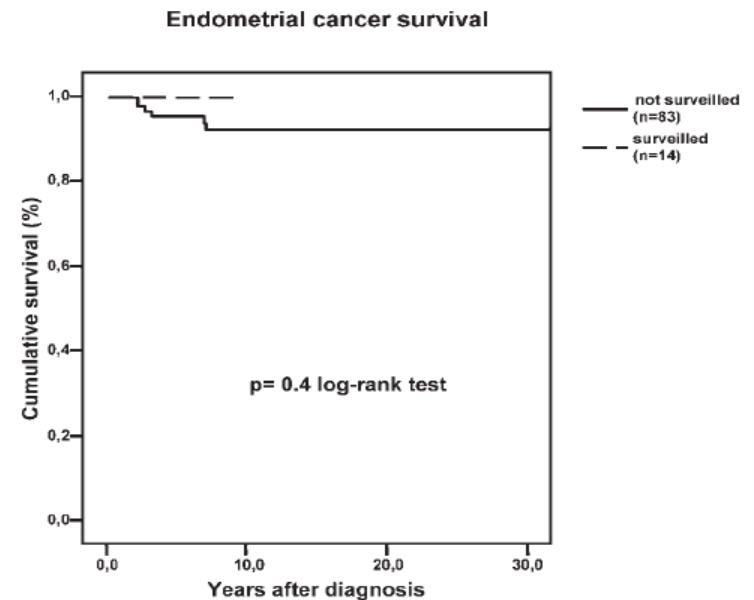
*Overall takes into account a distribution of Dukes' stages A, B, and C of 32%, 54%, and 14%, respectively.

de Vos tot Nederveen Cappel WH et al. Gut 2003;52:1552-1555

SEGUIMIENTO: CÁNCER ENDOMETRIO

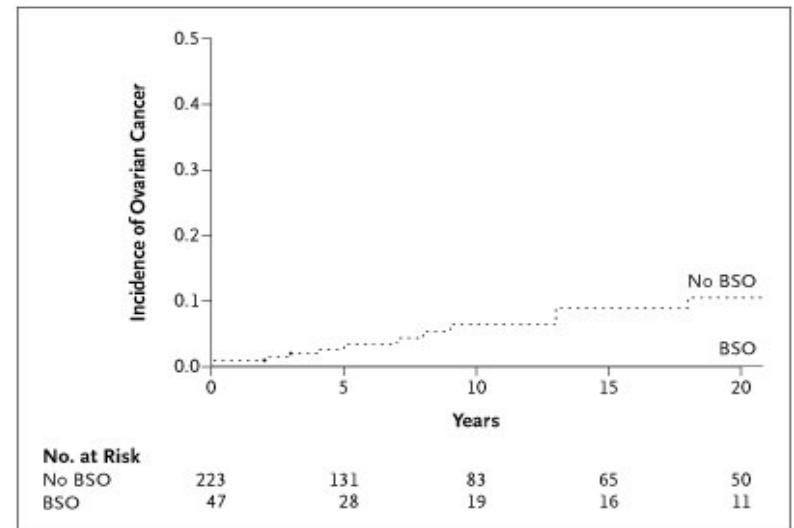
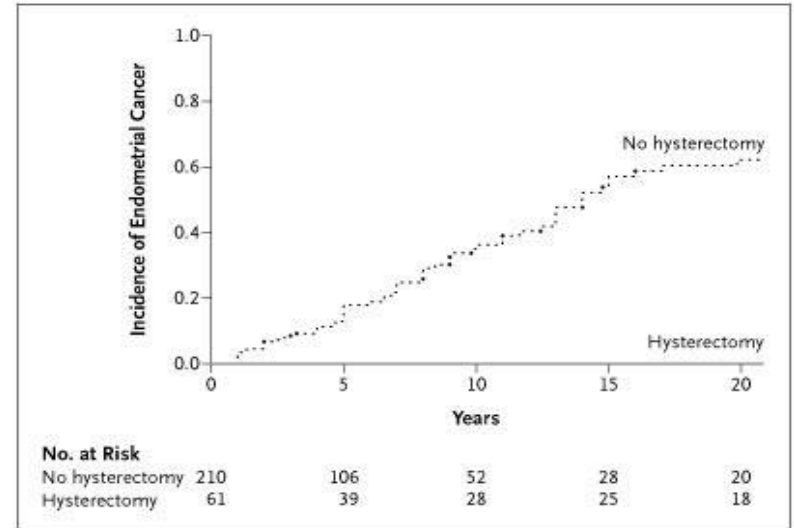
- Estudio finlandés
- 175 portadoras de mutación
- Seguimiento:
 - Ecografía transvaginal (ETV) + aspirado endometrial
 - Cada 2-3 años
- 5 atipias complejas
- 11 cánceres de endometrio (2 de intervalo)
- 6 cánceres detectados por aspirado y no por ETV

	EC cases among surveilled	Symptomatic EC cases
IA	6	27
IB	6	32
IC	—	8
IIA	—	1
IIB	1	1
IIIA	1	4
IIIB	—	—
IIIC	—	7
IVA	—	—
IVB	—	2
Unknown	—	1
<i>Total</i>	<i>14</i>	<i>83</i>



HISTERECTOMÍA + SALPINGO-OOFORECTOMÍA PROFILÁCTICAS

- Cohortes retrospectivo
 - 315 mujeres
 - Seguimiento 10 años
 - Cirugía profiláctica:
 - No cáncer de ovario ni de endometrio
 - Si no cirugía:
 - 33% cáncer de endometrio
 - 5,5% cáncer de ovario
- ✓ **Histerectomía y salpingo-ooforectomía profilácticas son una opción para reducir el riesgo en las mujeres con síndrome de Lynch (NE IIb/grado B)**



SEGUIMIENTO: OTROS TUMORES

Type of Intervention	Recommendation	Quality of Evidence Regarding Intervention*	Strength of Recommendation*
Screening Colonoscopy	Every 1-2 y beginning at age 20-25 y (age 30 y in <i>MSH6</i> families), or 10 y younger than the youngest age at diagnosis in the family, whichever comes first	Evidence includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative populations that directly assess effects on health outcomes†	Strongly recommended; There is good evidence that the guideline improves important health outcomes and concludes that benefits substantially outweigh harms
Endometrial sampling	Every year beginning at age 30-35 y	Evidence is insufficient to assess the effects on health outcomes‡	Insufficient evidence to recommend for or against; Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting and the balance of benefits and harms cannot be determined
Transvaginal ultrasound for endometrial and ovarian cancer	Every year beginning at age 30-35 y	Evidence is insufficient to assess the effects on health outcomes‡	Insufficient evidence to recommend for or against; Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting and the balance of benefits and harms cannot be determined
Urinalysis with cytology	Every 1-2 y beginning at age 25-35 y	Evidence is insufficient to assess the effects on health outcomes‡	Insufficient evidence to recommend for or against; Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting and the balance of benefits and harms cannot be determined

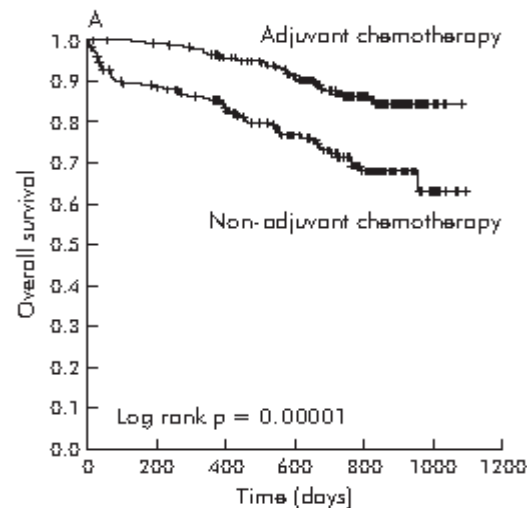
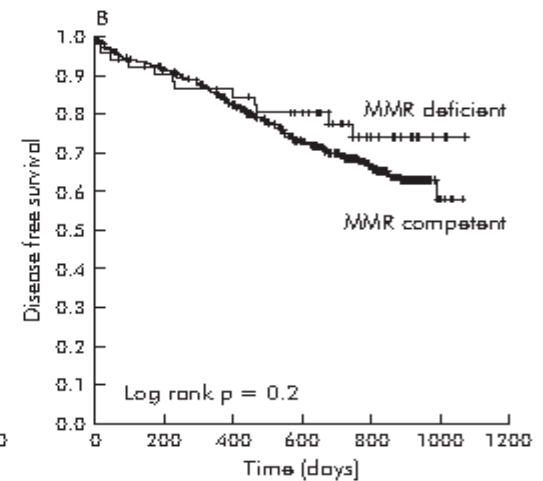
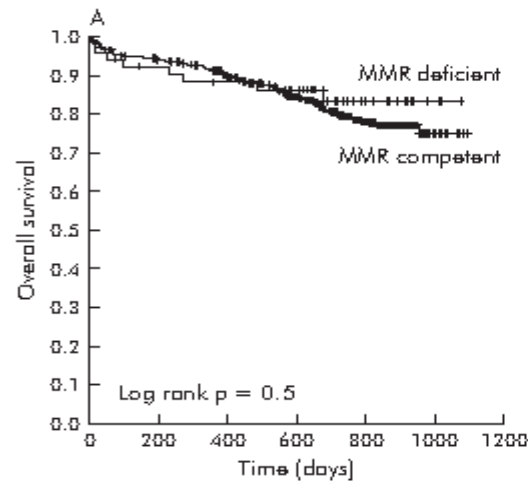
Realización periódica de gastroduodenoscopia si antecedentes de cáncer gástrico
Realización electiva de eco/TAC de tracto digestivo superior

SENSIBILIDAD A LA QUIMIOTERAPIA

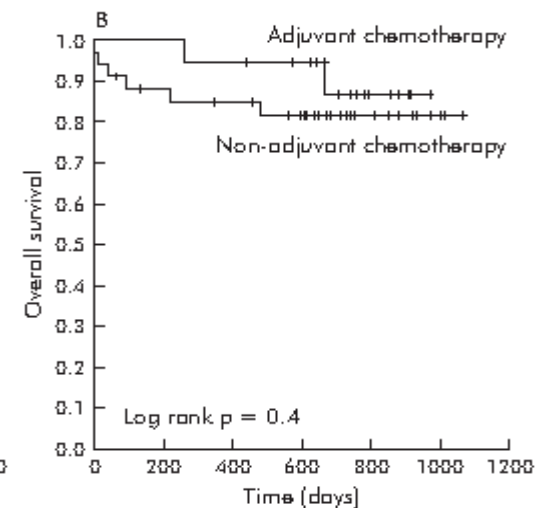
- 754 pacientes
- Seguimiento: 728,5 días
- 260 CCR estadios II o III tratados con 5-FU adyuvante

	No	Probability of survival [95% CI]	p Value	Probability of disease free survival [95% CI]	p Value
All patients	505				
Adjuvant CT	260	87.3 [83.2-91.4]	0.0001	73.8 [68.3-79.3]	0.0025
Non-adjuvant CT	245	74.7 [69.1-80.3]		66.1 [60.1-72.1]	
MMR competent	452				
Adjuvant CT	241	87.1 [82.8-91.4]	0.0001	73.9 [68.2-79.6]	0.0004
Non-adjuvant CT	211	73.5 [67.4-79.6]		64.0 [57.4-70.6]	
MMR deficient	53				
Adjuvant CT	19	89.5 [75.4-103.6]	0.4	73.7 [53.5-93.9]	
Non-adjuvant CT	34	82.4 [69.3-95.5]		79.4 [65.5-93.3]	0.9

p values were calculated using the χ^2 test.
95% CI, 95% confidence interval; CT, chemotherapy; MMR, mismatch repair.



MMR competent tumors



MMR deficient tumors