SÍNDROME DE LYNCH

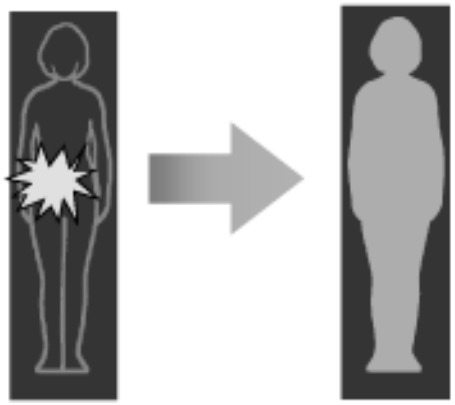
Dra. Carmen Guillén Ponce
Jefa de Sección de Oncología Médica
Adjunta a la Gerencia en Gestión del Conocimiento
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Mutaciones causan cáncer

Mutaciones germinales

Paciente Hijo

Mutación en los gametos



Mutación en todas las células

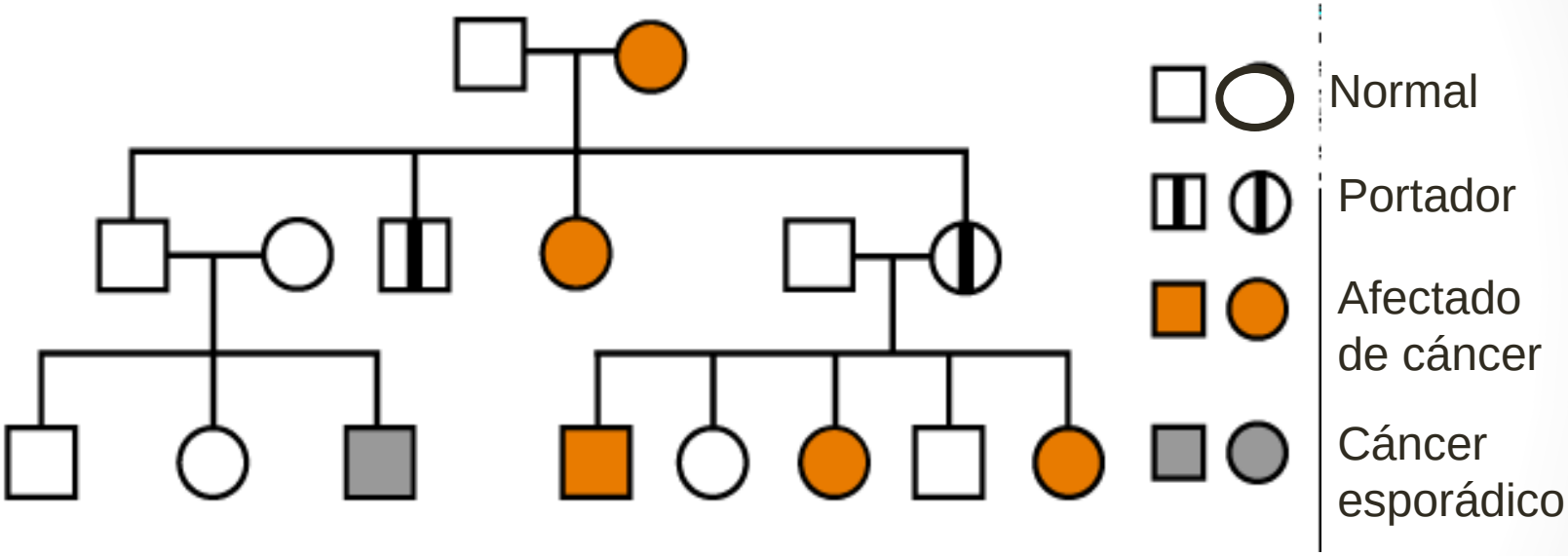
- Presente en los gametos.
- Se pueden heredar.
- Causan síndromes de cáncer hereditario.

Mutaciones somáticas

Mutaciones somáticas (ej., mama)

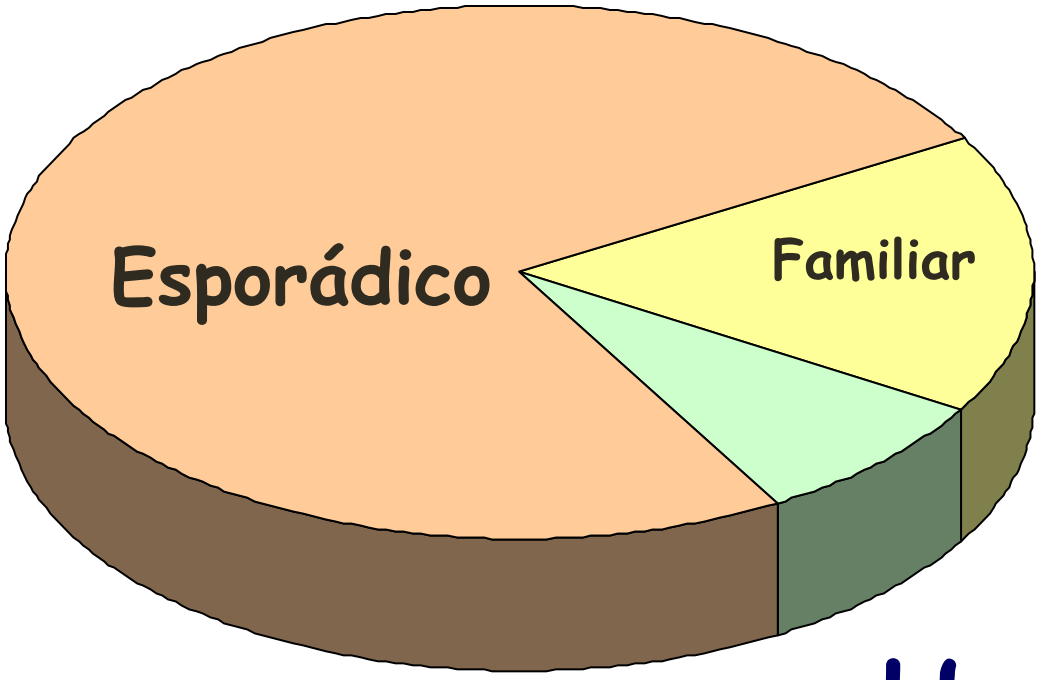
- No afectan a los gametos.
- No se heredan.
- Mutaciones adquiridas están presentes en todos los cánceres.

La mayoría de los genes de susceptibilidad al cáncer son dominantes y con penetrancia incompleta



- La penetrancia suele ser incompleta.
- Puede parecer que hay “saltos” generacionales.
- Los individuos heredan una alteración en los genes de susceptibilidad al cáncer, no el cáncer.

¿Qué proporción del cáncer es hereditario?



Hereditario
5-10 %

- Consejo Genético:

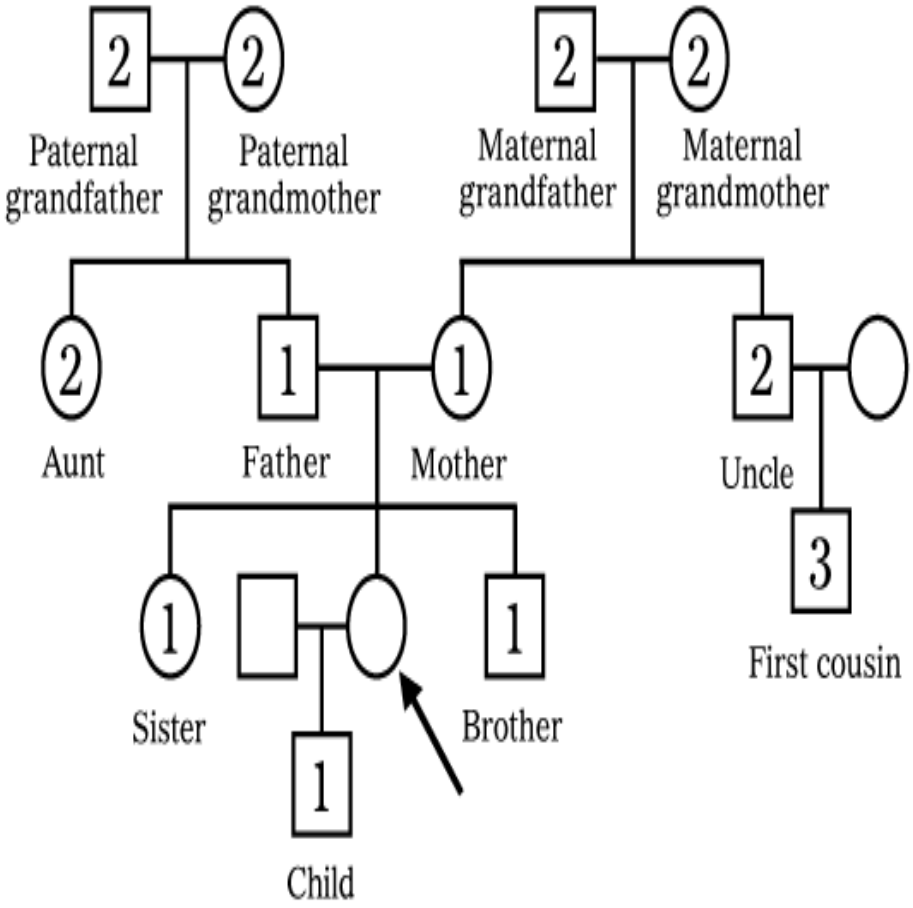
  “ Proceso por el cual los miembros de una familia a riesgo para una enfermedad que puede ser hereditaria, son informadas de las consecuencias de la enfermedad, de la probabilidad de padecerla y transmitirla, y de las formas de prevenirla o reducir sus efectos” (*Harper 1984*).

- OBJETIVO DEL CONSEJO GENETICO:

Reducir la mortalidad por cáncer

- Vigilancia y seguimiento.
- Intervención temprana.
- Cirugía profiláctica.
- Quimioprevención.

Historia familiar de cáncer

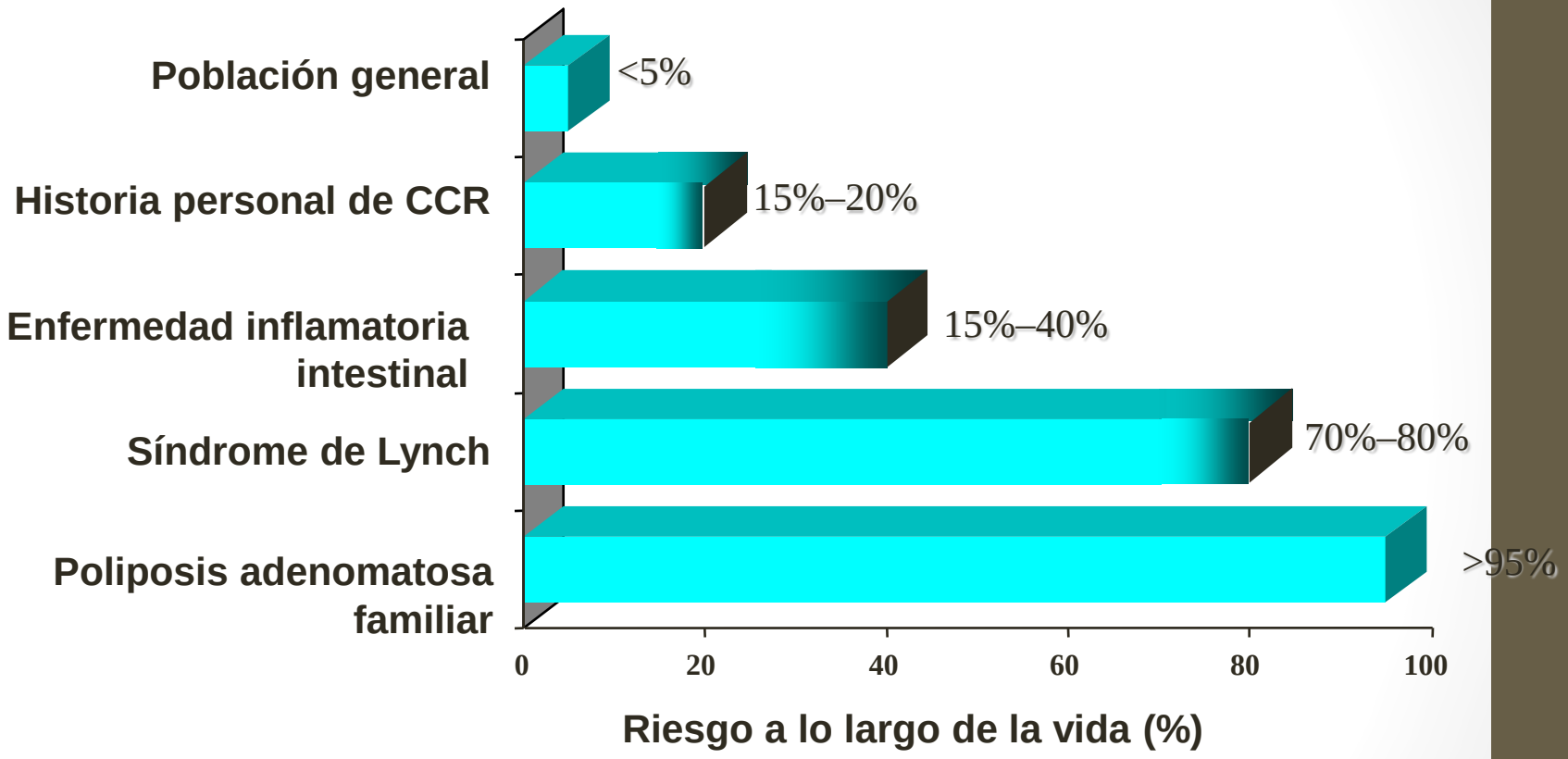


- Obtener al menos un árbol de 3 generaciones.
- Registrar de todos los miembros de la familia:
  - Edad de diagnóstico de cáncer, edad y causa de muerte.
  - Distinguir tumor primario de metástasis.
  - Lesiones precursoras, cánceres bilaterales o múltiples.
  - Cirugías profilácticas o de otro tipo.
  - Anomalías congénitas.
- Región geográfica y raza.

¿Cuándo sospechar un síndrome hereditario de cáncer?

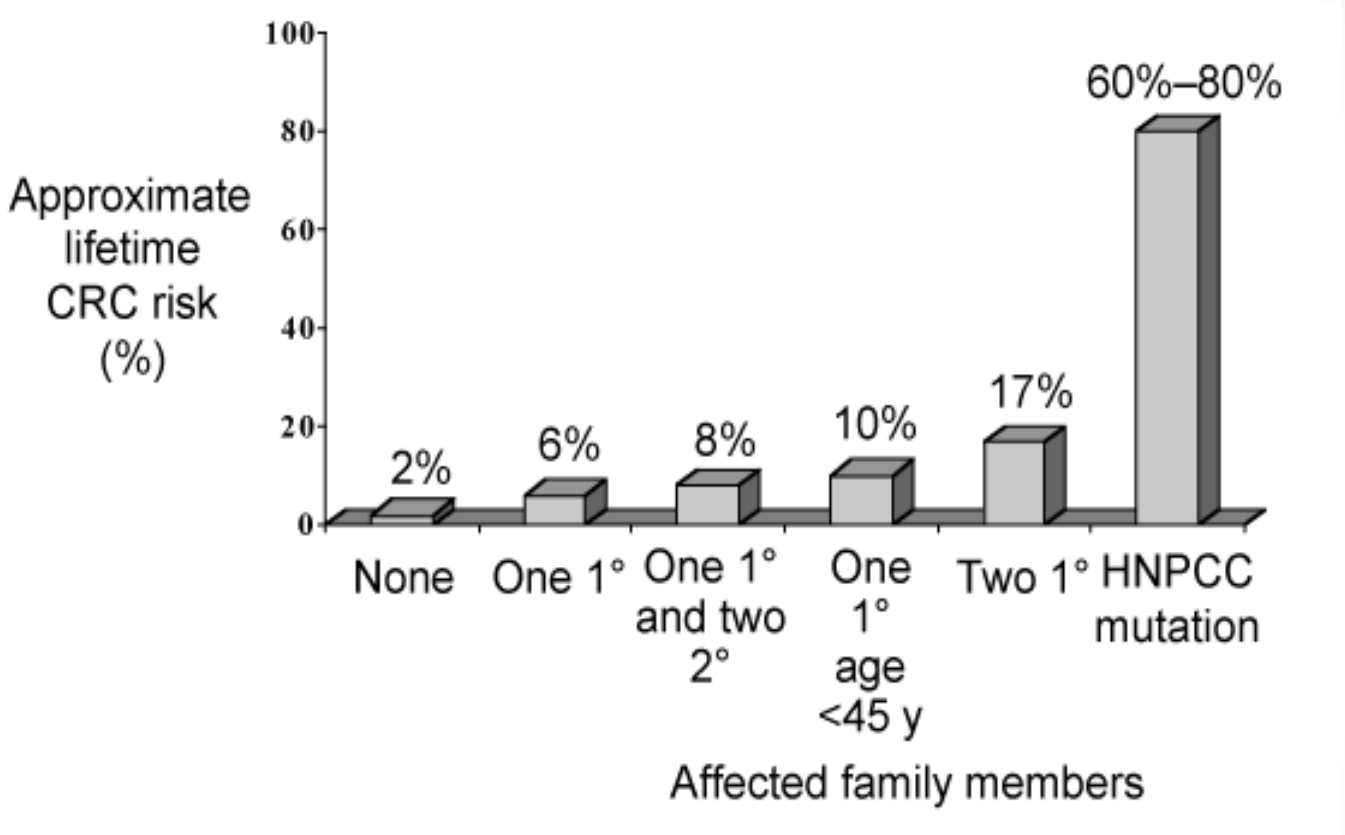
- Cáncer en dos o más familiares cercanos (en el mismo lado de la familia).
- Edad precoz de diagnóstico de cáncer.
- Múltiples tumores primarios en un mismo individuo.
- Tumores raros o bilaterales.
- Constelación de tumores compatible con un síndrome hereditario de cáncer (por ejemplo, colon y endometrio).
- Transmisión autosómica dominante.
- Presencia de anomalías congénitas o lesiones benignas asociadas.

RIESGO DE CÁNCER DE COLON



Burt. In: Young GP et al, eds. Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer. London: Saunders;1996:171-194

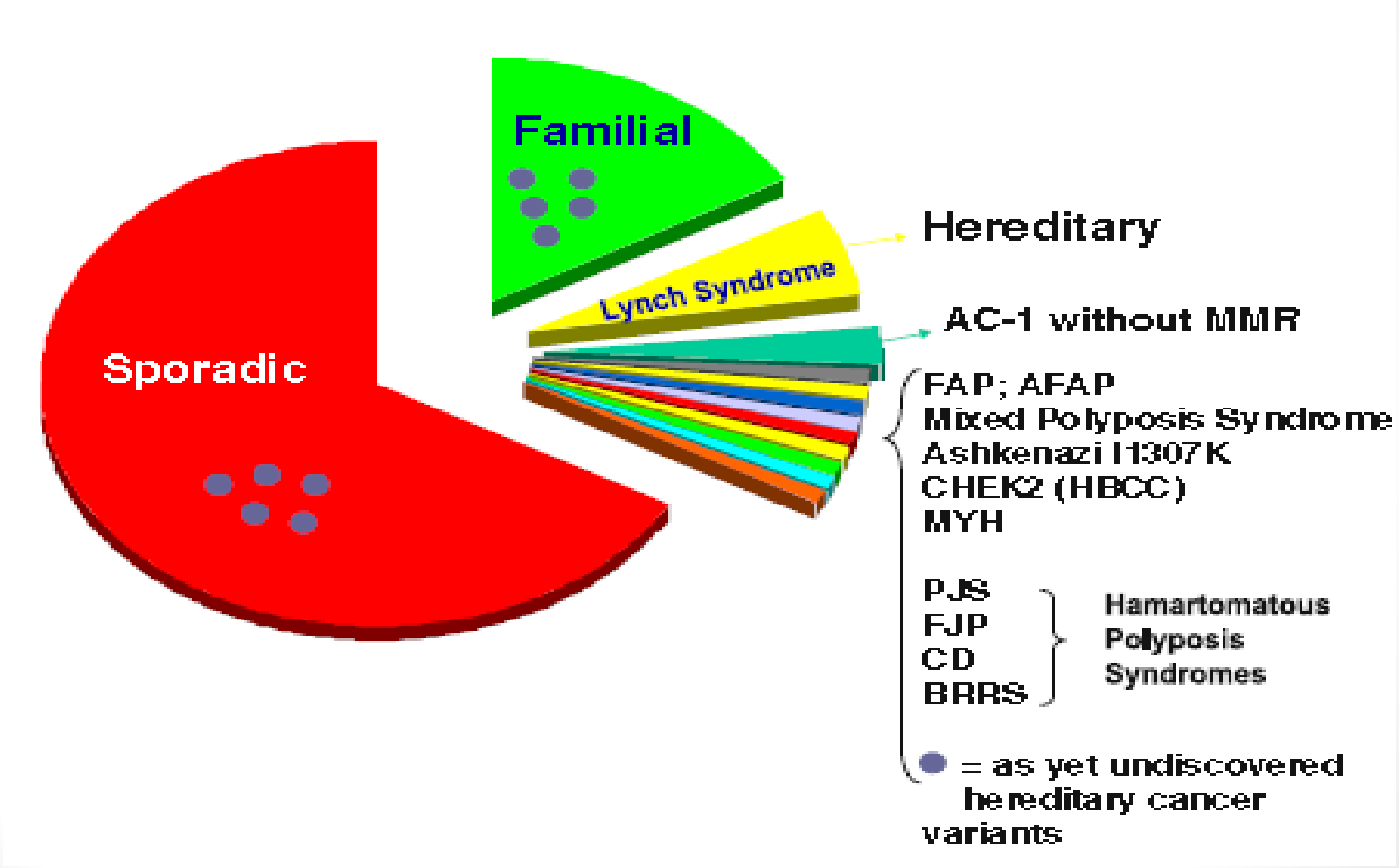
RIESGO FAMILIAR DE COLON



Modified from the American Gastroenterogical Association, Clinical Teaching Project Unit, Colorectal Neoplasia II: Genetics and Prevention. ASCO 2003.

SÍNDROME DE LYNCH

Causas de cáncer colorrectal



Lynch HT et al. Fam Cancer 2008;7:27-39

SÍNDROME DE LYNCH

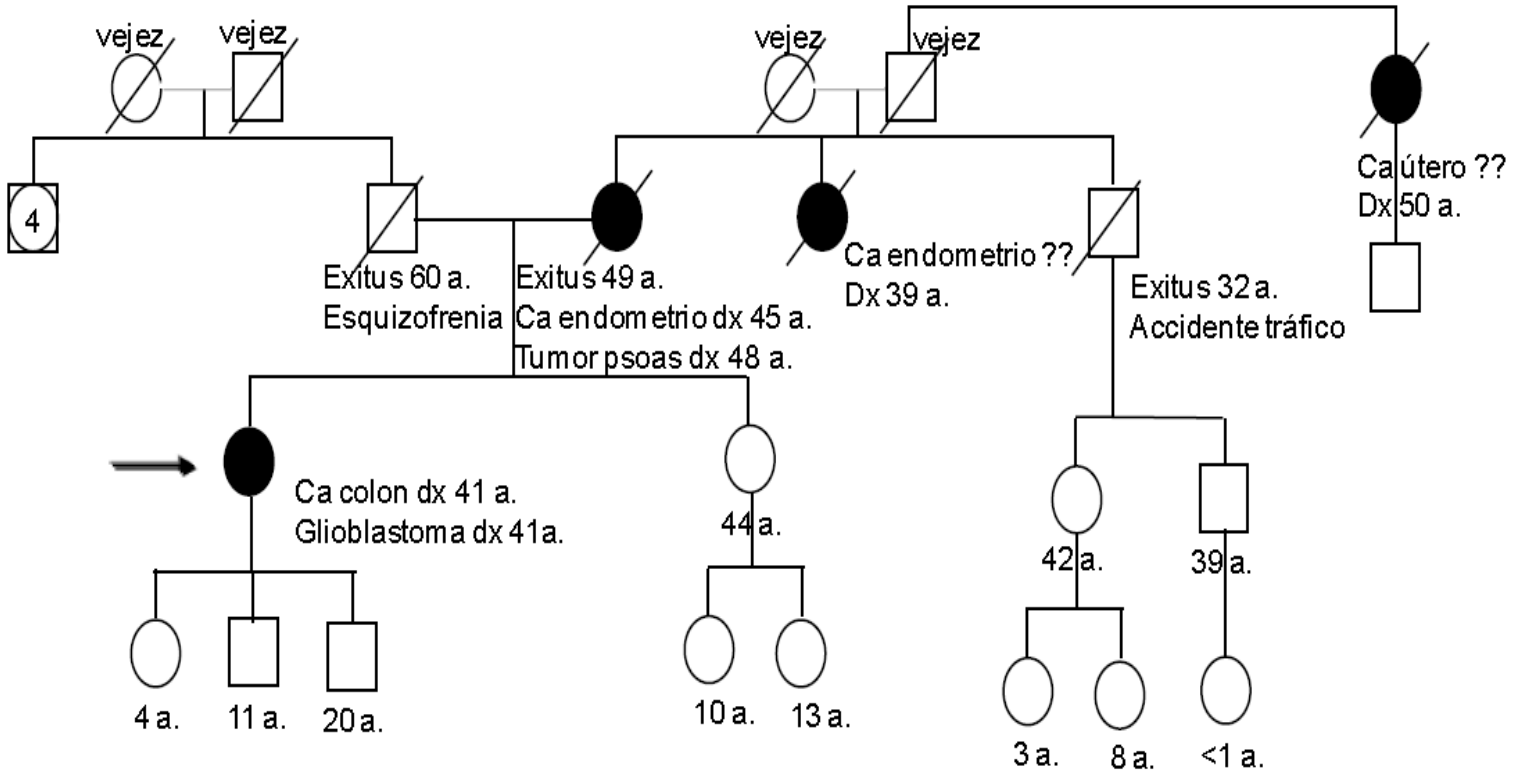
- Síndrome de cáncer colorrectal hereditario más frecuente.
- ~2-3% de todos los CCR y 2% de cánceres de endometrio.
- Herencia autosómica dominante.
- Mutaciones germinales en genes que reparan los errores de apareamiento de bases durante la replicación del ADN (genes MMR):
  - *MLH1*
  - *MSH2*
  -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

CASO CLÍNICO

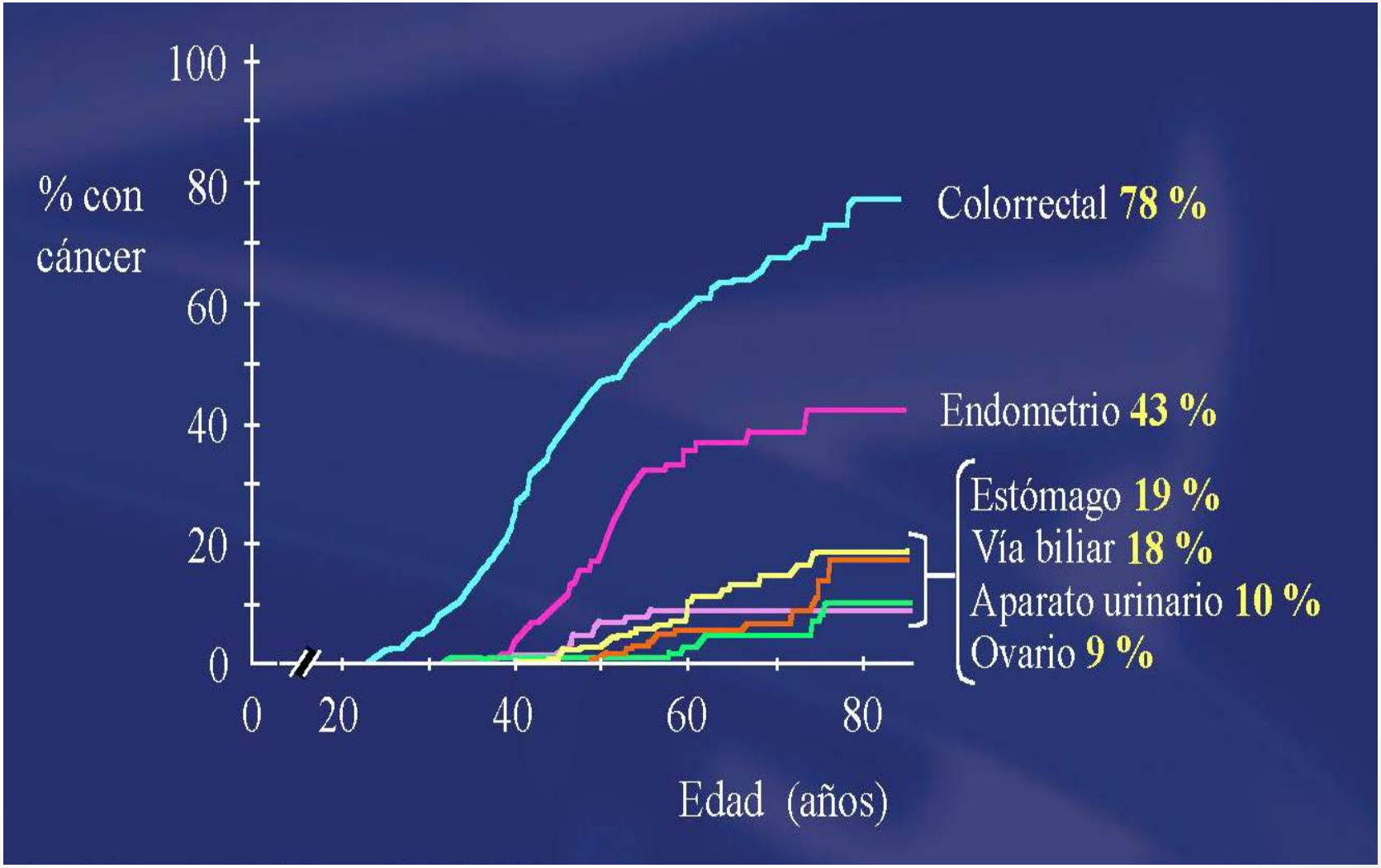
Mujer de 44 años que acudió a la Unidad de Consejo Genético a petición propia.

Su madre había fallecido de un cáncer de endometrio a los 45 años y su hermana había sido diagnosticada de un tumor cerebral y de un cáncer de colon a los 41 años.

ÁRBOL GENEALÓGICO



RIESGO DE CÁNCER EN EL SÍNDROME DE LYNCH

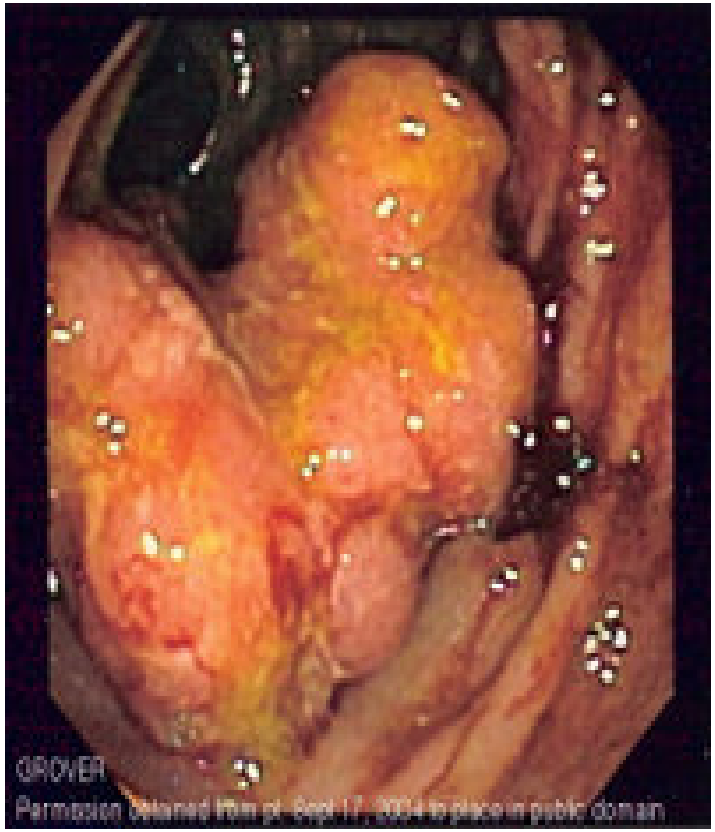


RIESGO DE CÁNCER: SÍNDROME DE LYNCH

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 endometrioide.
- Cáncer de ovario, estómago, intestino delgado, páncreas, vías biliares, pelvis renal y uréter.

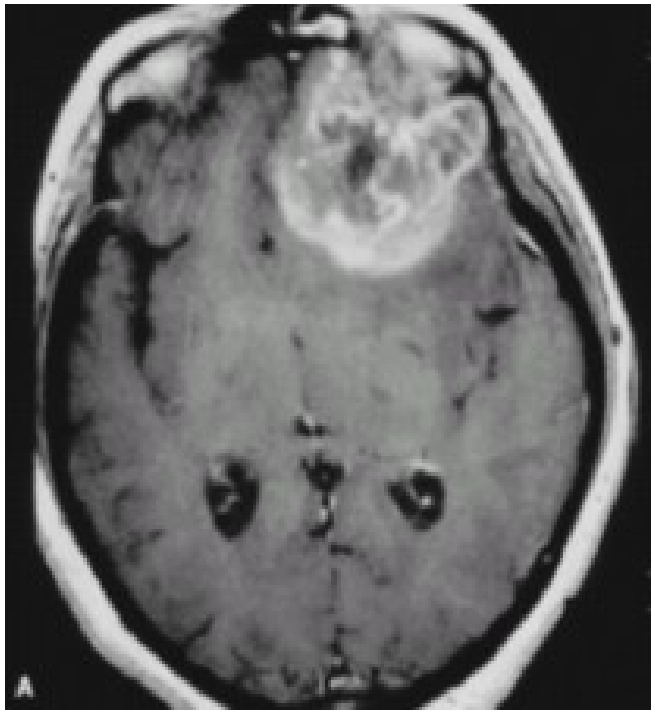
- ¿Cáncer de mama, cáncer de próstata, neoplasias hematológicas?

SÍNDROME DE MUIR-TORRE

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

South CD et al. J Natl Cancer Inst 2008;100(4):277-281

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 el S. Lynch.

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.

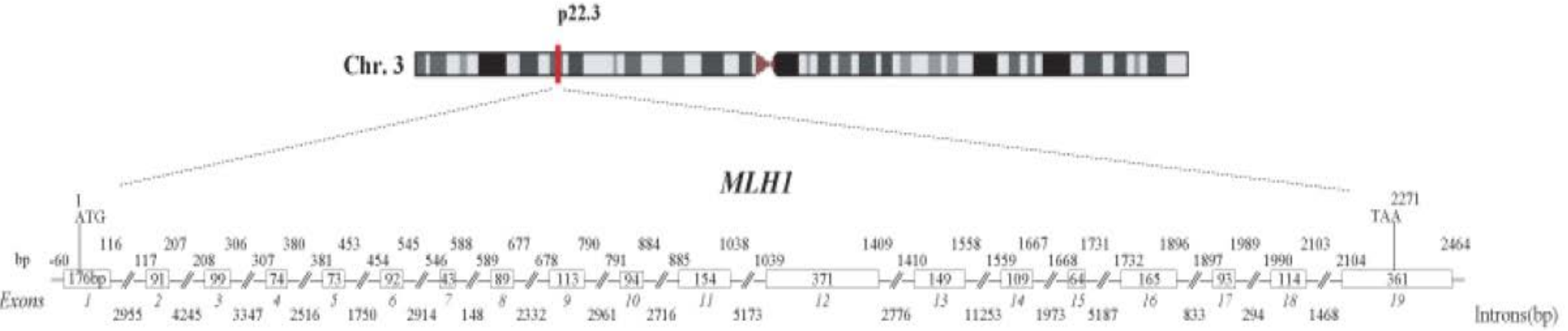
MSH6

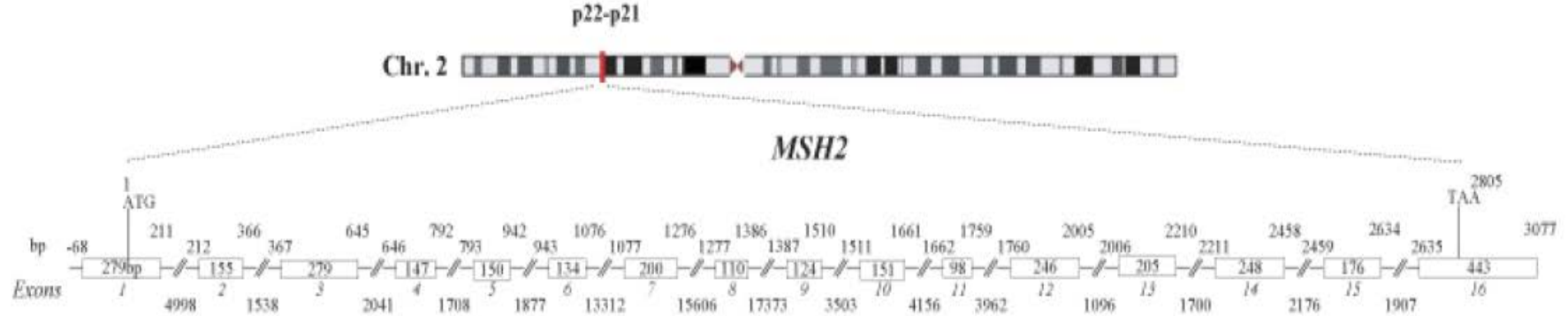
15/09/1997 Akiyama Y, et al. Cancer Res. 57(18):3920-3923.
17/11/1997 ► Miyaki M, et al. Nat Genet. 17(3): 271-272.

PMS2

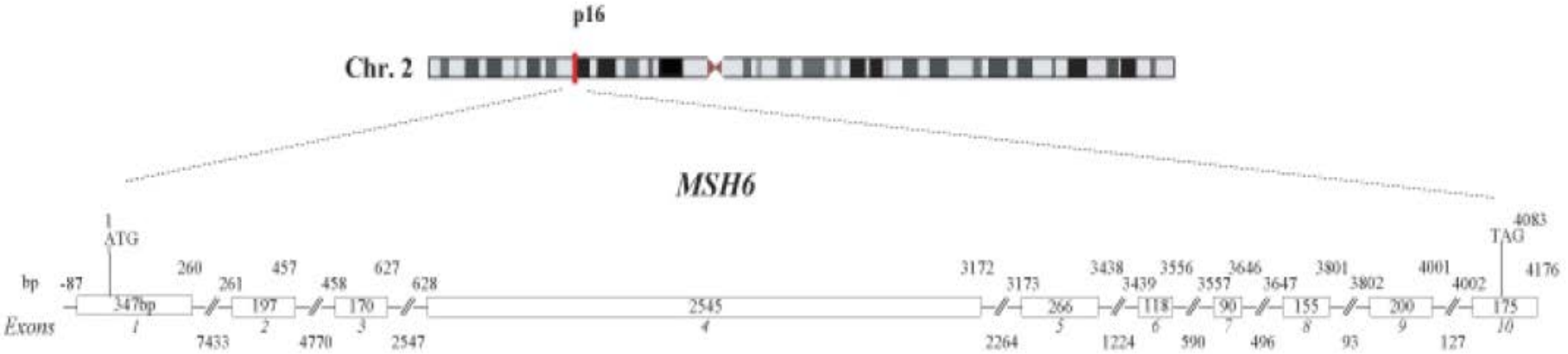
05/2005 Worthley DL, et al. Gastroenterology 128(5):1506-1509.
02/2006 ► Hendriks YM, et al. Gastroenterology 130(2): 312-322.

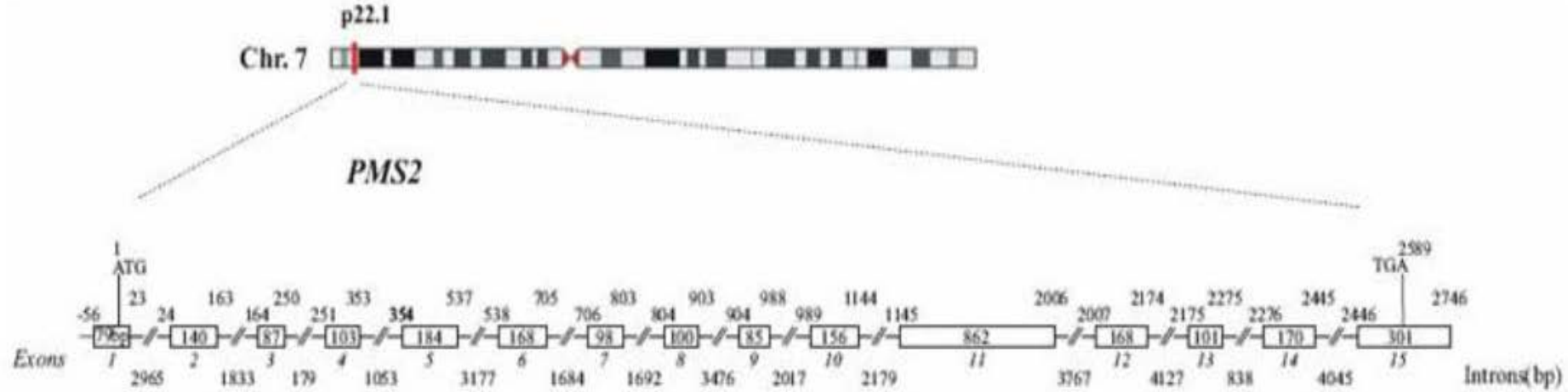
Genes MMR localización cromosómica y estructura génica



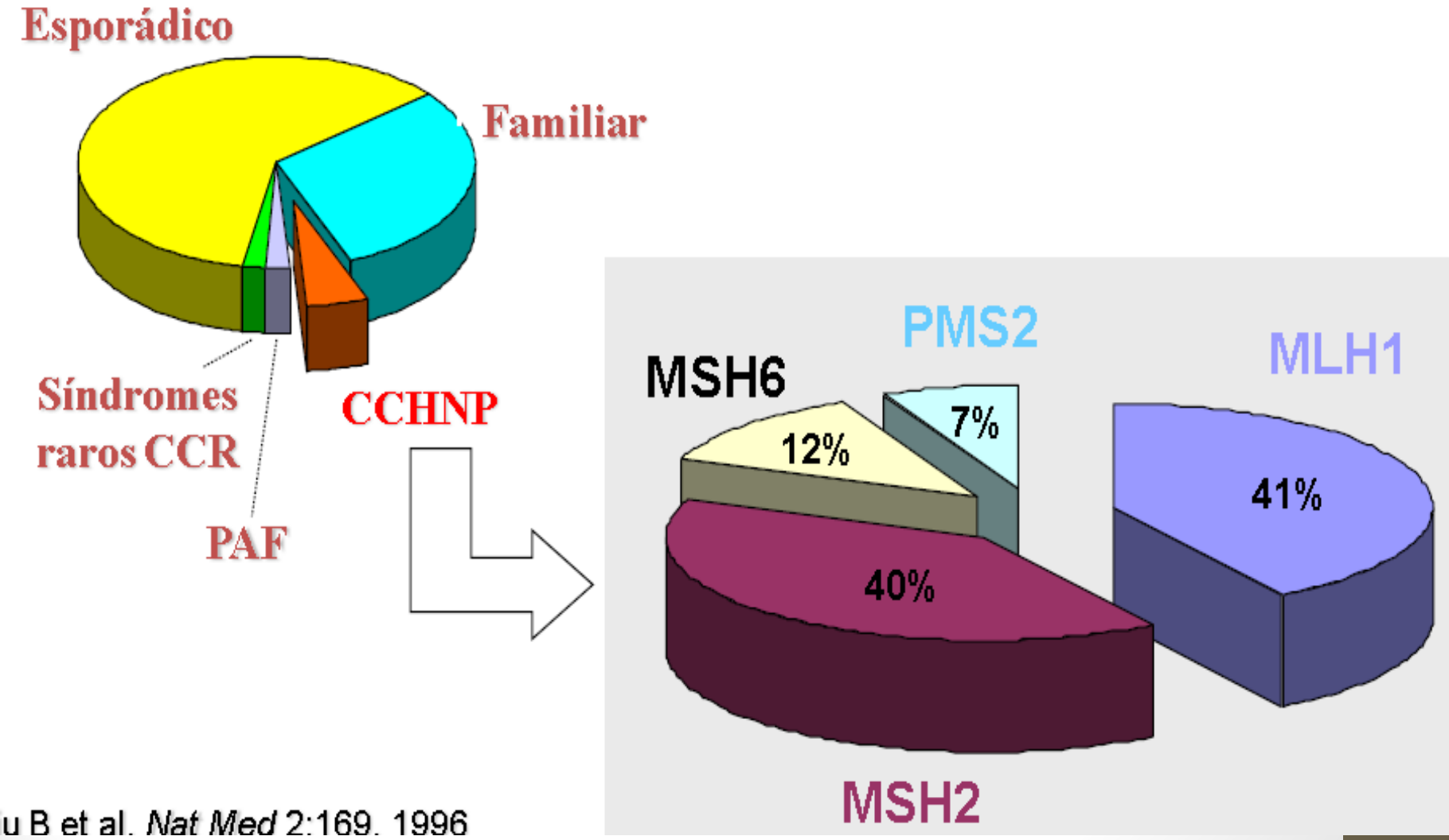


Genes MMR localización cromosómica y estructura génica



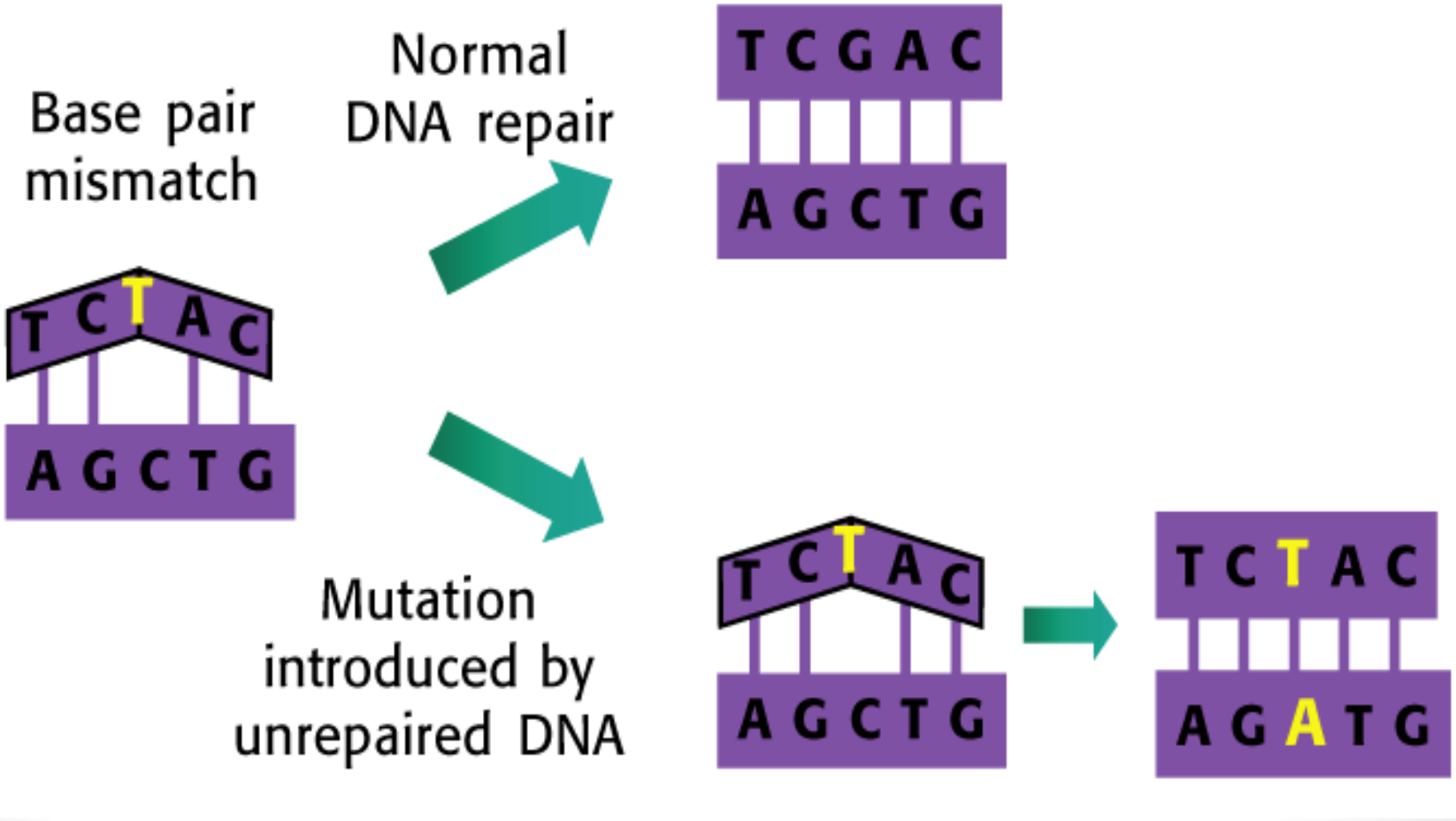


Mutationes detectadas en genes MMR de Familias CCHNP

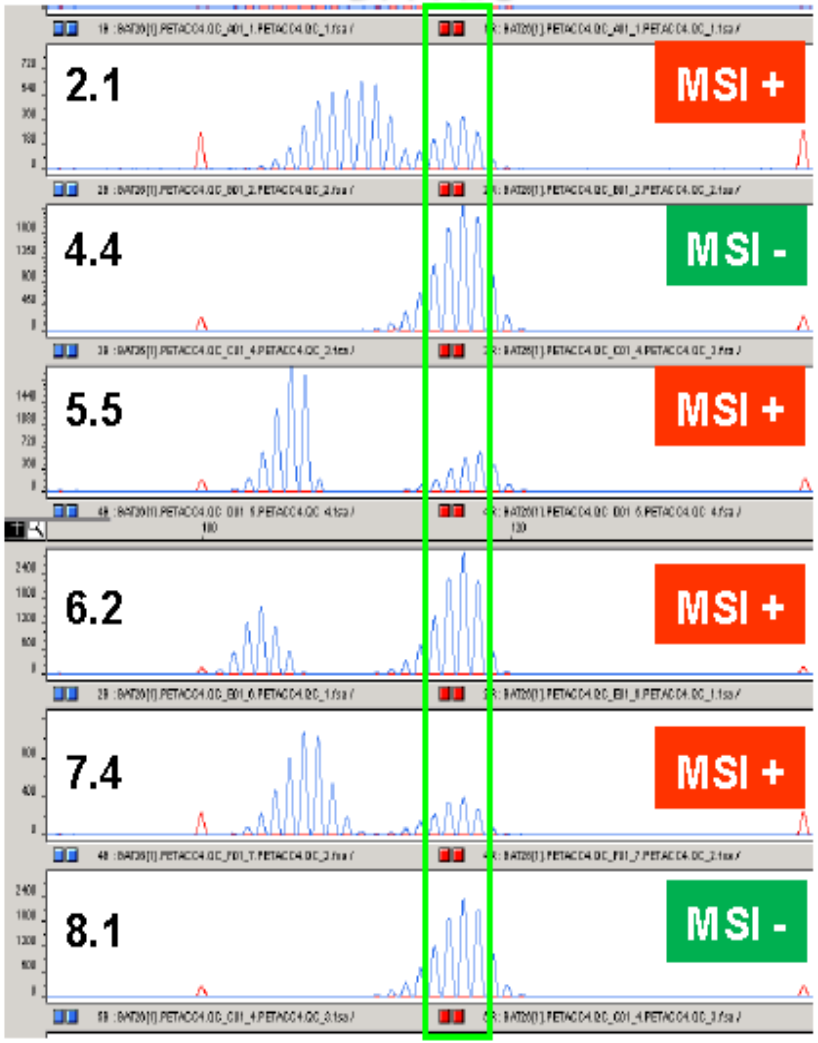


Liu B et al. *Nat Med* 2:169. 1996

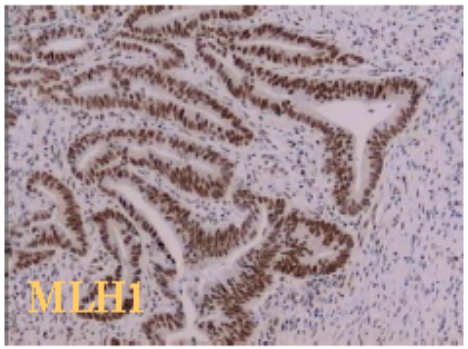
Alteración de los genes MMR: inestabilidad de microsatélites

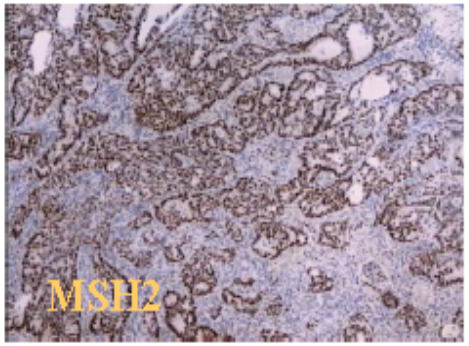


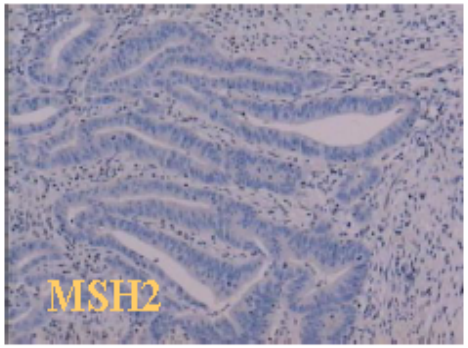
INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES BAT26

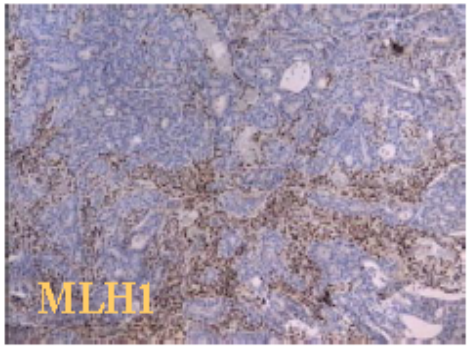


INMUNOHISTOQUÍMICA DE GENES MMR

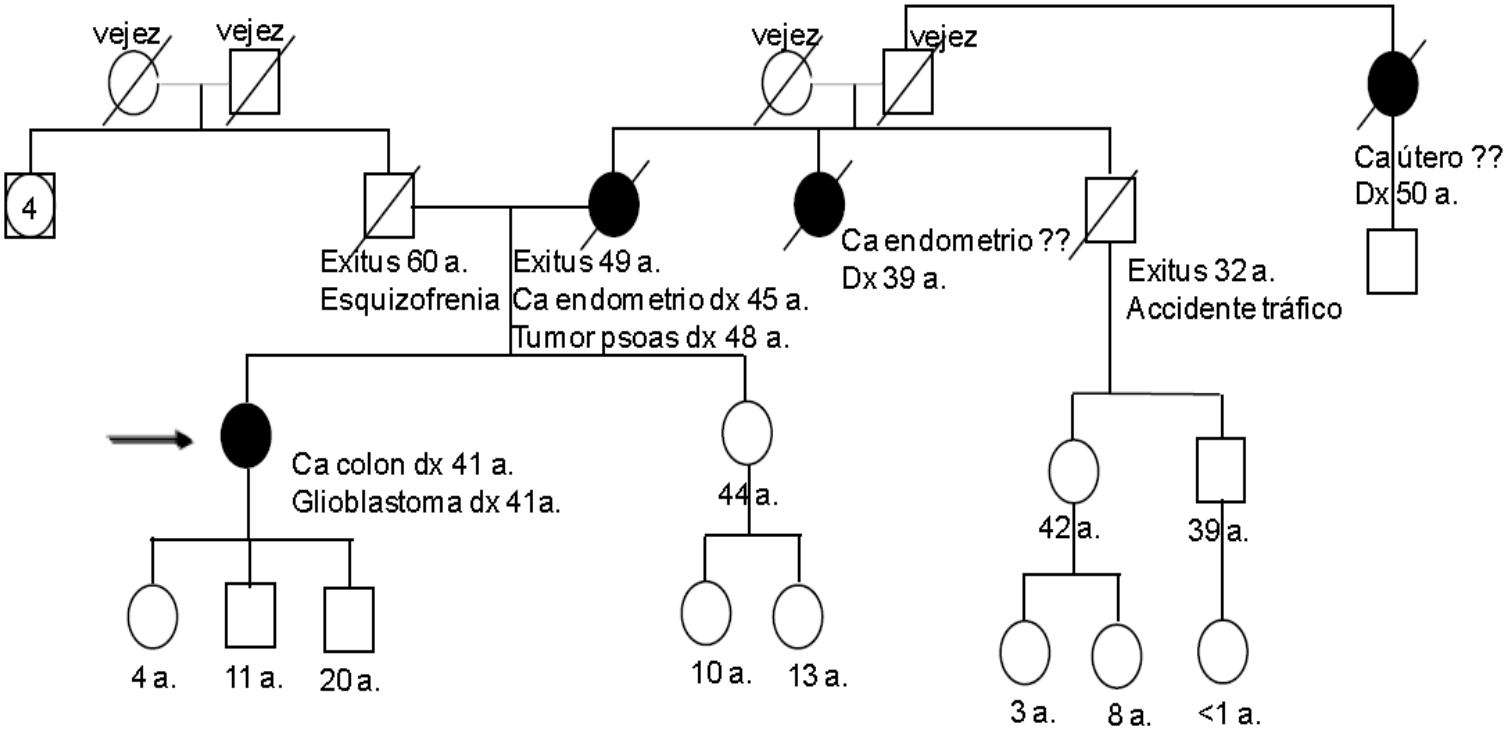








¿Tiene esta familia un síndrome de Lynch?



DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico clínico del síndrome de Lynch se basa en el cumplimiento de los criterios de Ámsterdam I/II.
- Identificación de MMR+:
  - Análisis de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2).
  - Análisis de microsatélites: marcador fenotípico.
    - MSH6: MSS o L-MSI.
  - Análisis inmunohistoquímico.

A) Criterios de Ámsterdam [23]

1. Tres familiares afectos 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

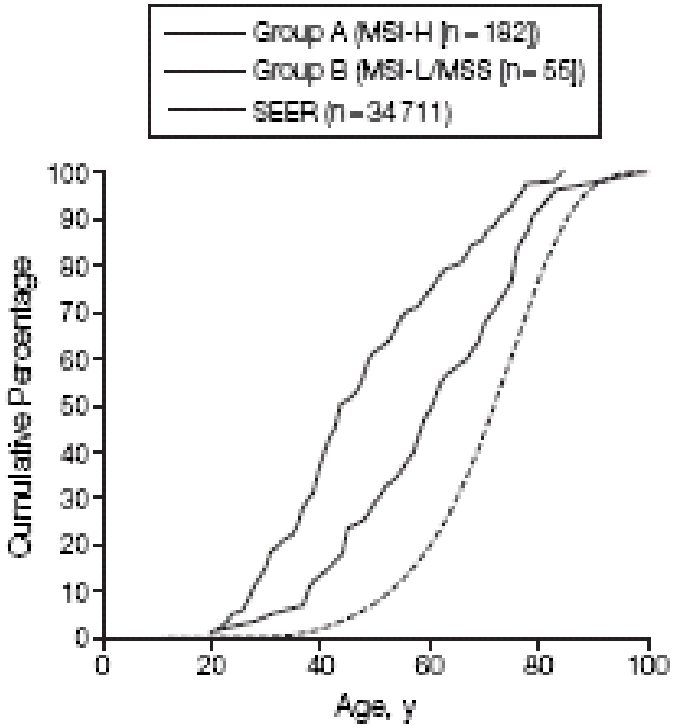
- Familias que cumplen criterios de Amsterdam I.
- Ausencia de IMS.
- IHQ normal.
- Ausencia de mutaciones (puntuales y grandes reordenamientos) en los genes reparadores.

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

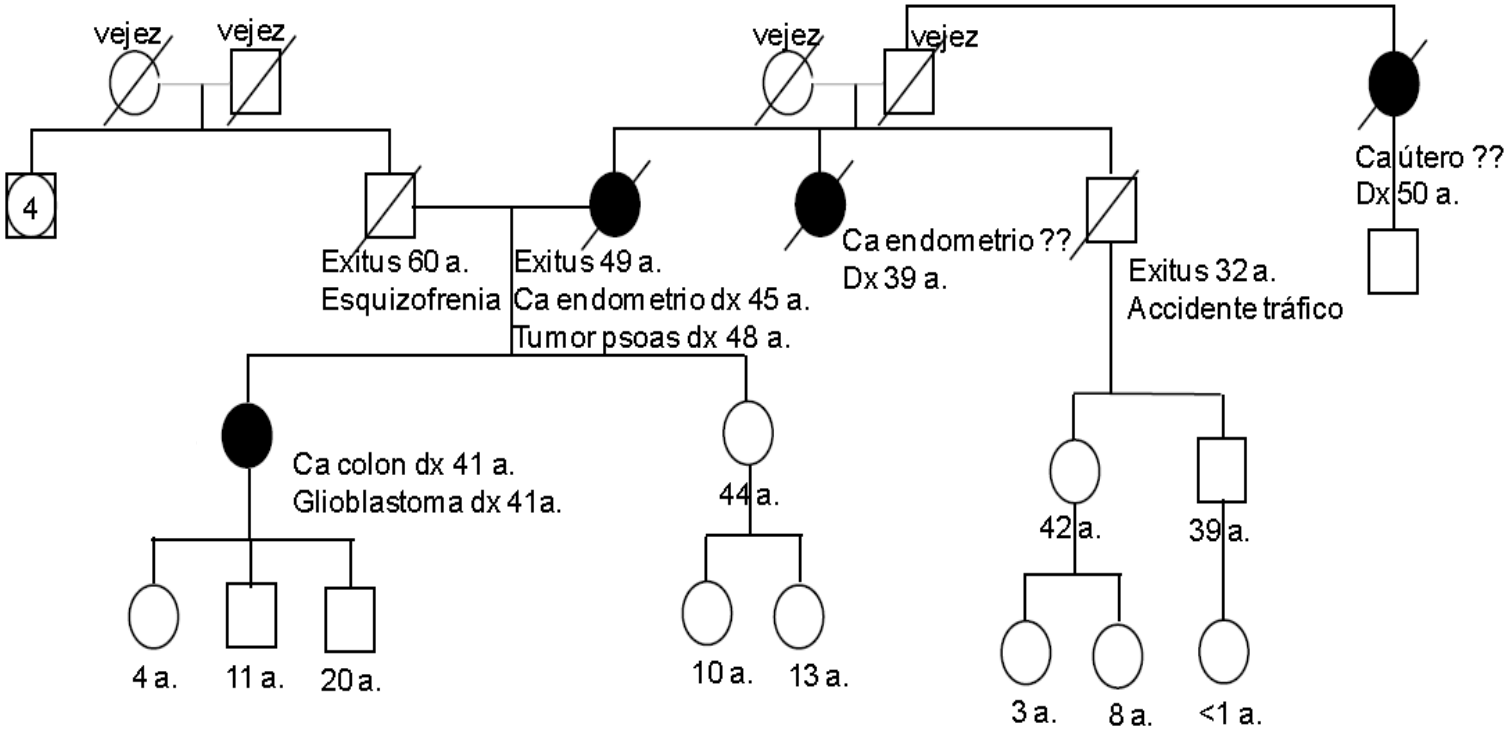
C) Criterios de Bethesda [29]

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

Umar A et al. J Natl Cancer Inst 2004;96(4):261-268

¿Propondría algún estudio molecular en esta familia? ¿Por quién empezaría?



BENEFICIOS Y RIESGOS DEL ESTUDIO GENÉTICO

BENEFICIOS

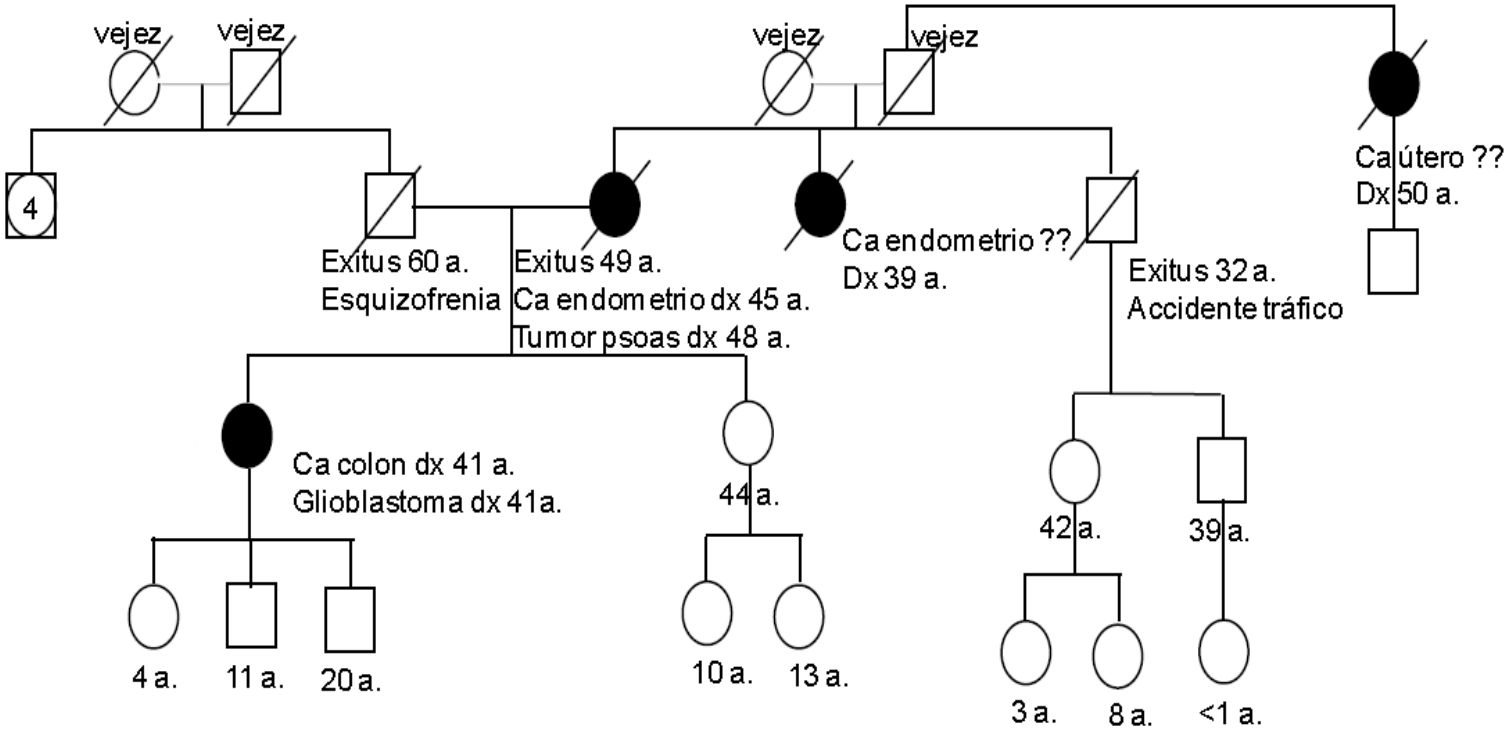
- Aumento de la seguridad del diagnóstico.
- Valoración del riesgo.
- Cribado clínico y seguimiento de los portadores en la familia.
- Identificación de no-portadores

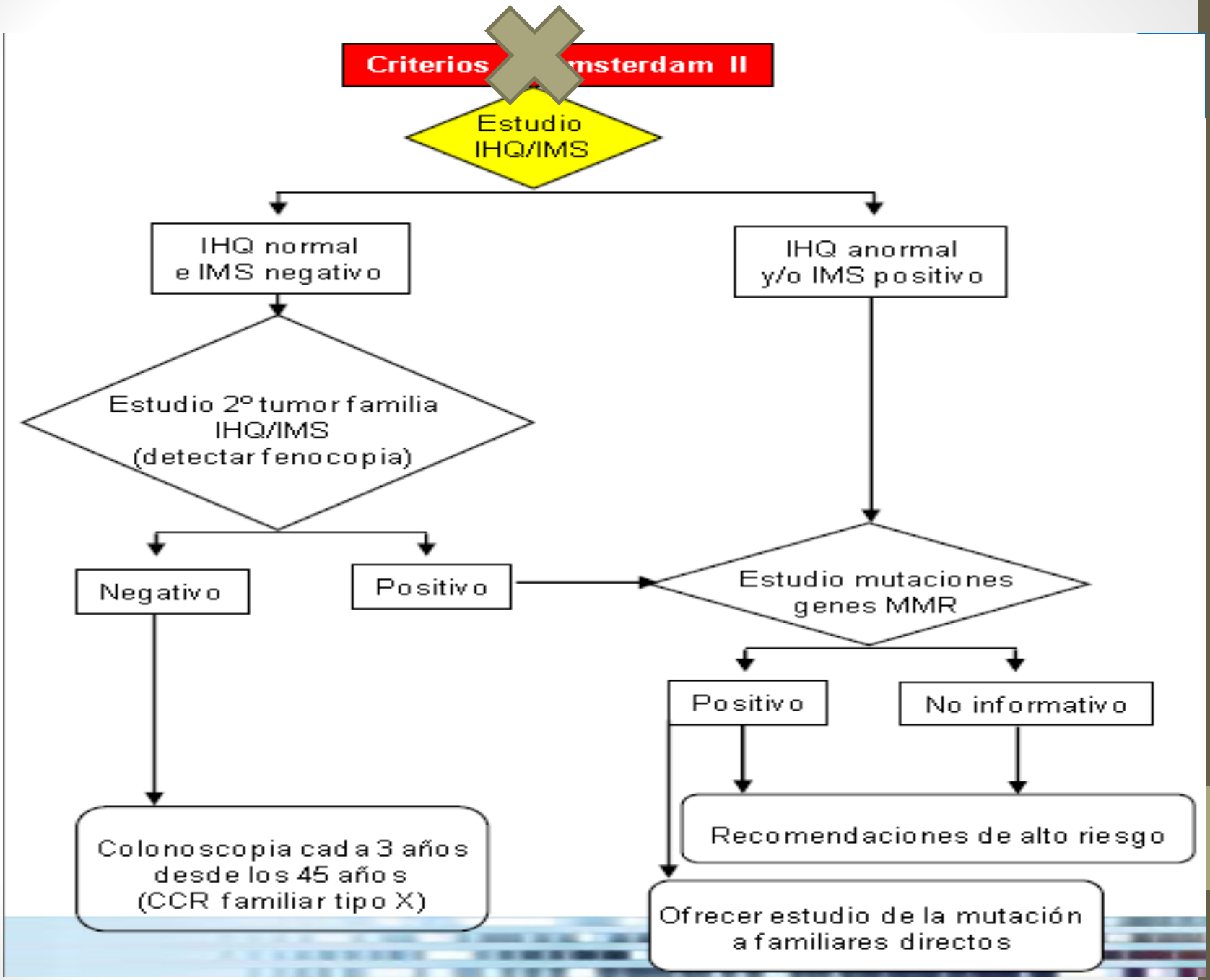
LIMITACIONES Y RIESGOS

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

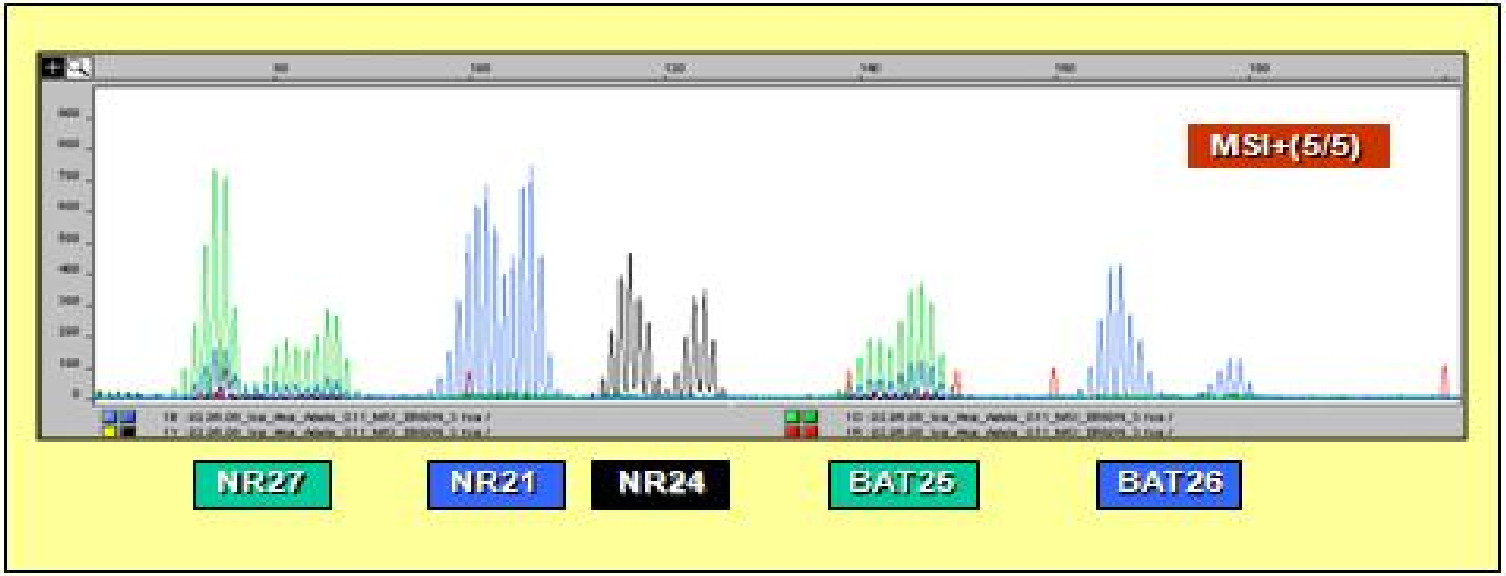
CONSENTIMIENTO INFORMADO

¿Qué estudios haría?



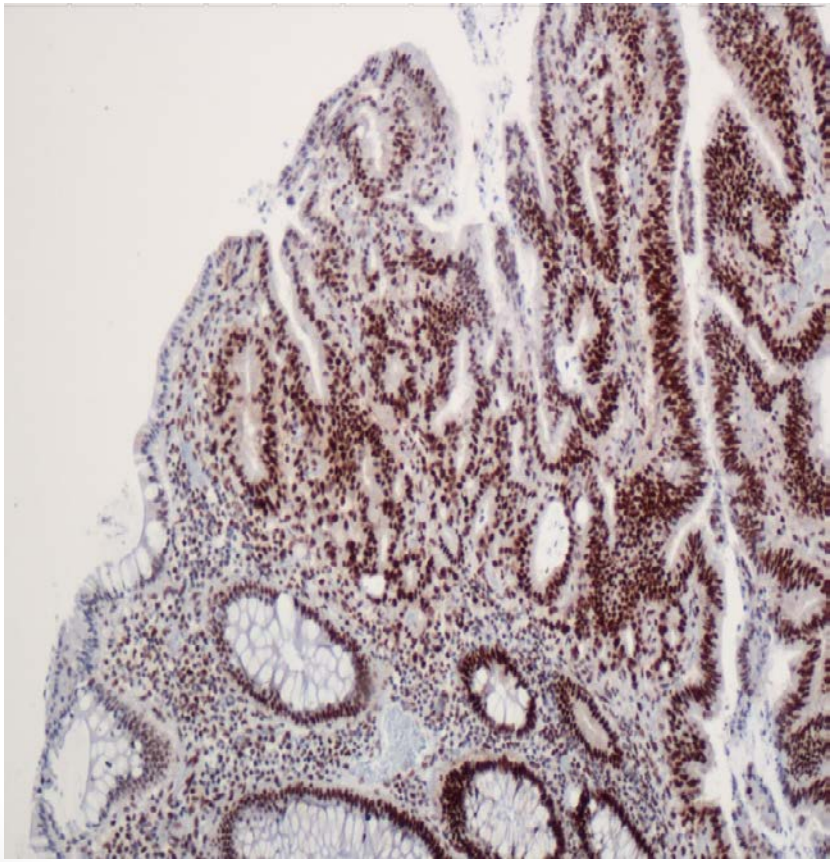

Criterios msterdam II
Estudio IHQ/IMS
IHQ normal e IMS negativo
IHQ anormal y/o IMS positivo
Estudio 2º tumor familia IHQ/IMS (detectar fenocopia)
Negativo
Positivo
Estudio mutaciones genes MMR
Positivo
No informativo
Colonoscopia cada 3 años desde los 45 años (CCR familiar tipo X)
Recomendaciones de alto riesgo
Ofrecer estudio de la mutación a familiares directos

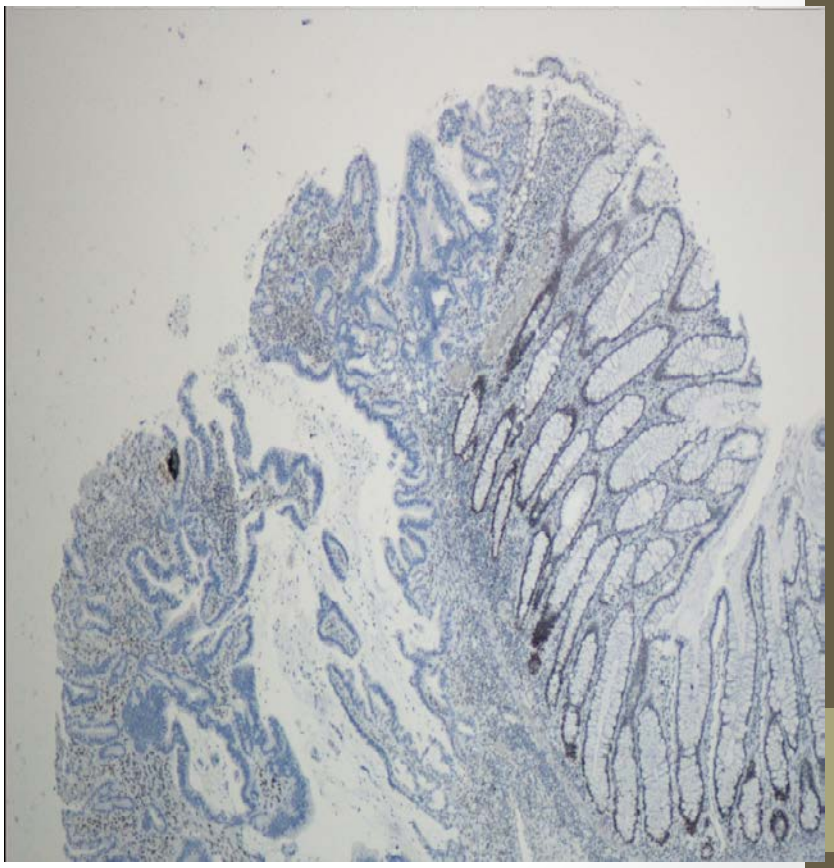
RESULTADOS DEL ESTUDIO: IMS



RESULTADOS DEL ESTUDIO: INMUNOSHITOQUÍMICA

Cáncer colorrectal. Tinción inmunohistoquímica de las proteínas MLH1 y MSH2.





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

+

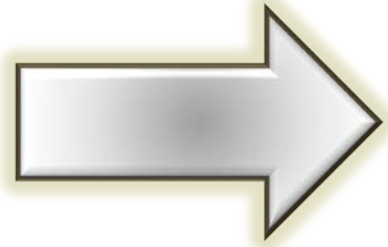
Análisis grandes reordenamientos (MLPA)

RESULTADOS DEL ESTUDIO: MUTACIONES PUNTUALES

MSH2

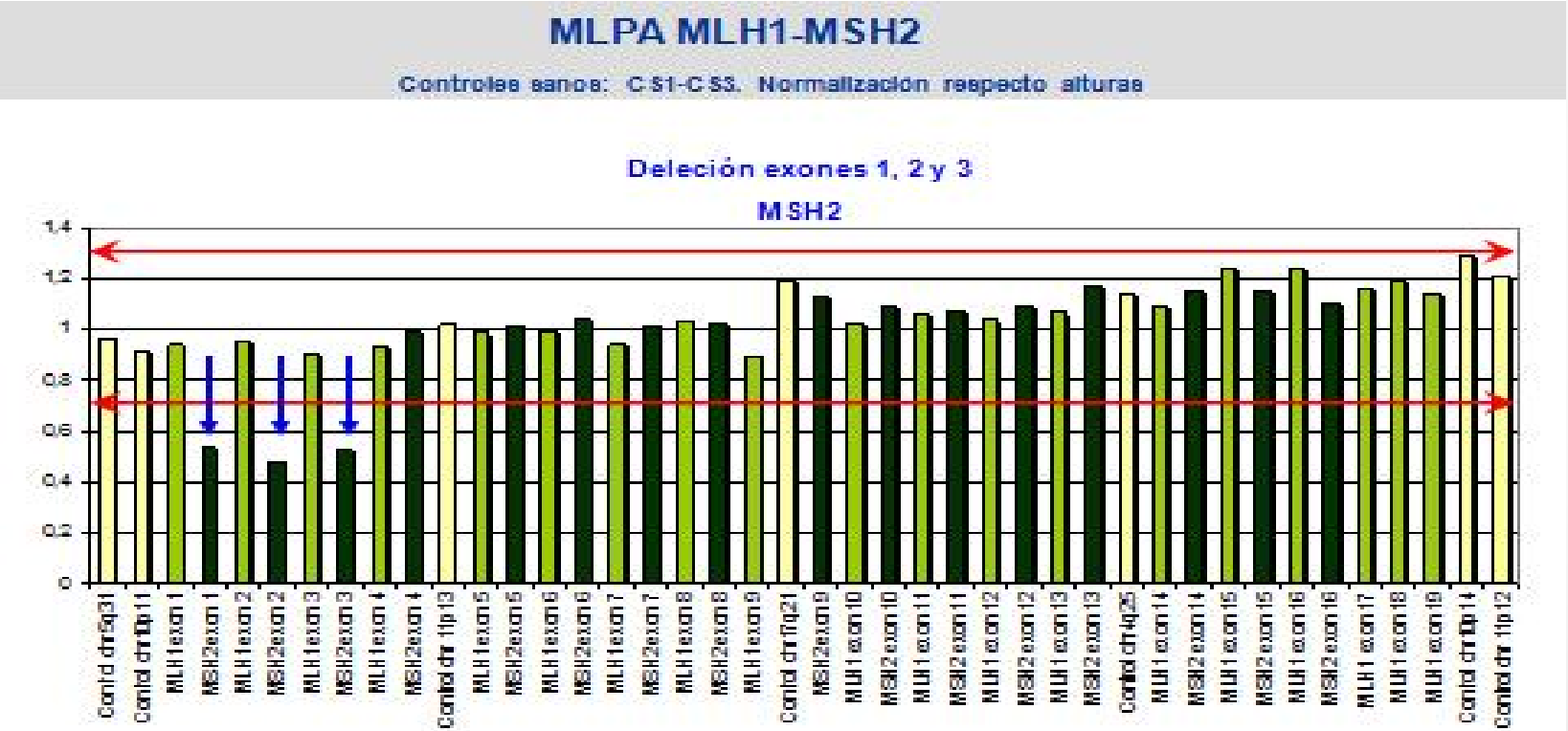
MLH1

MSH6



No mutaciones puntuales

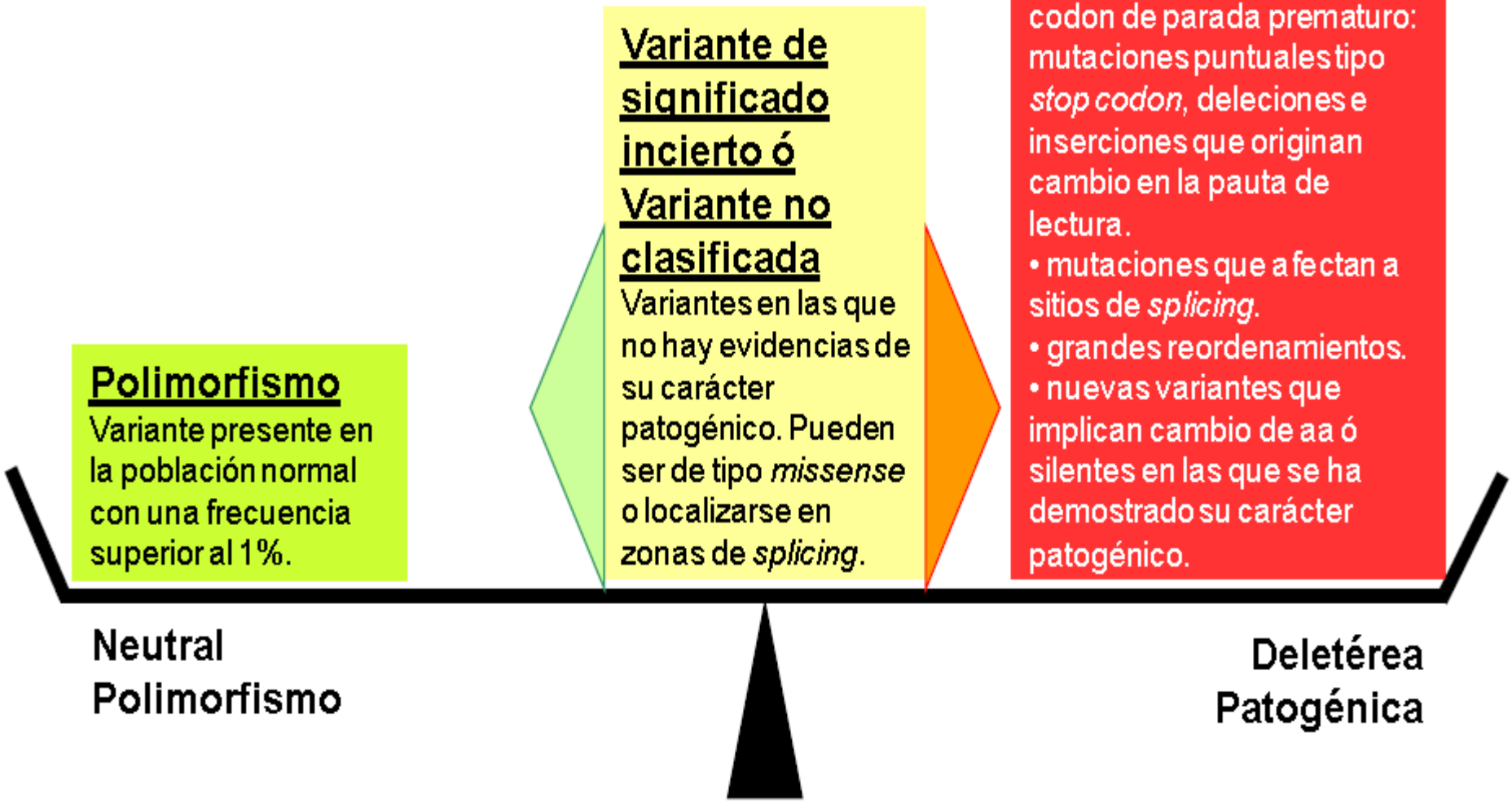
RESULTADOS DEL ESTUDIO: GRANDES DELECIONES



INTERPRETACIÓN DE LA MUTACIÓN DETECTADA

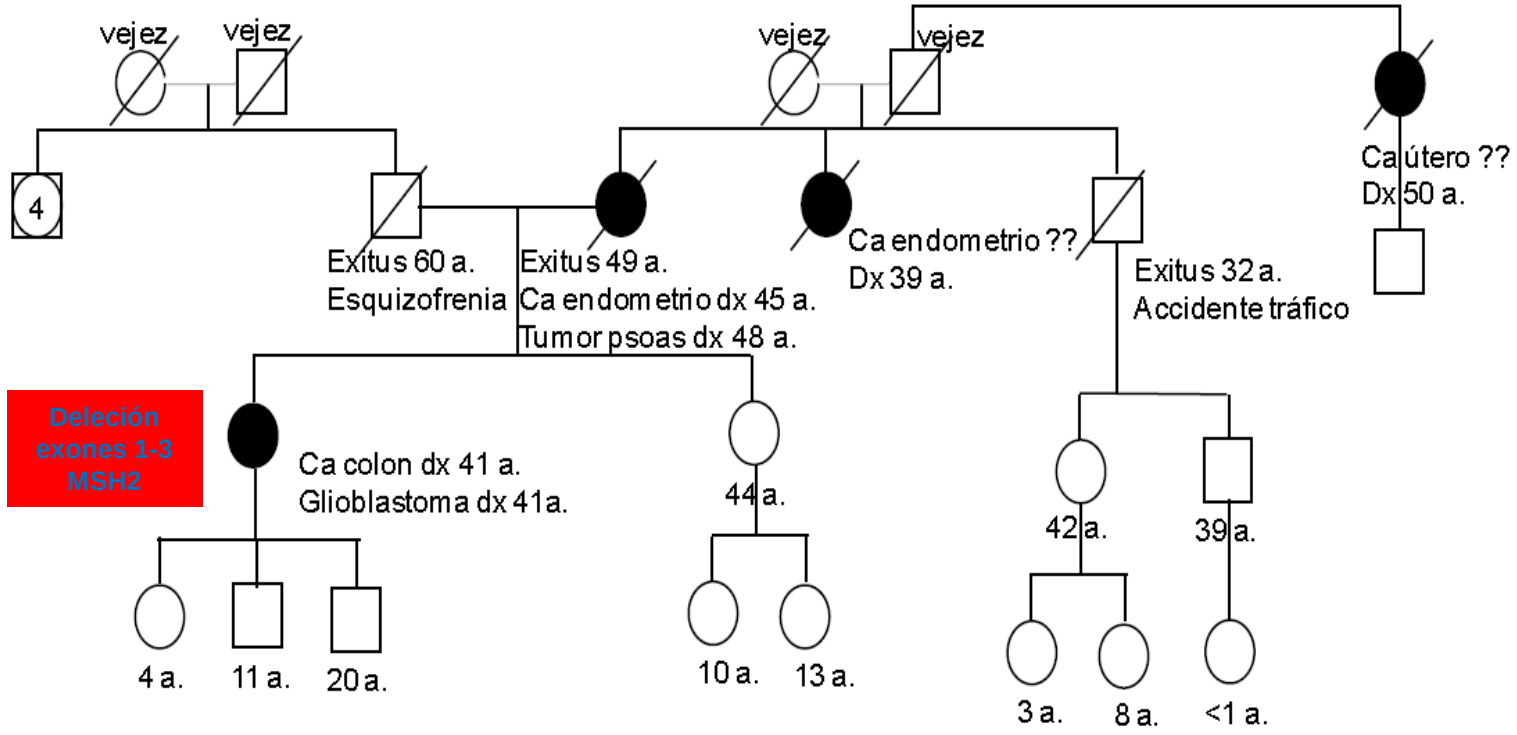
DELECIÓN DE LOS EXONES 1, 2 Y 3 DEL GEN *MSH2*

Tipología de las variantes genéticas detectadas según su significado clínico

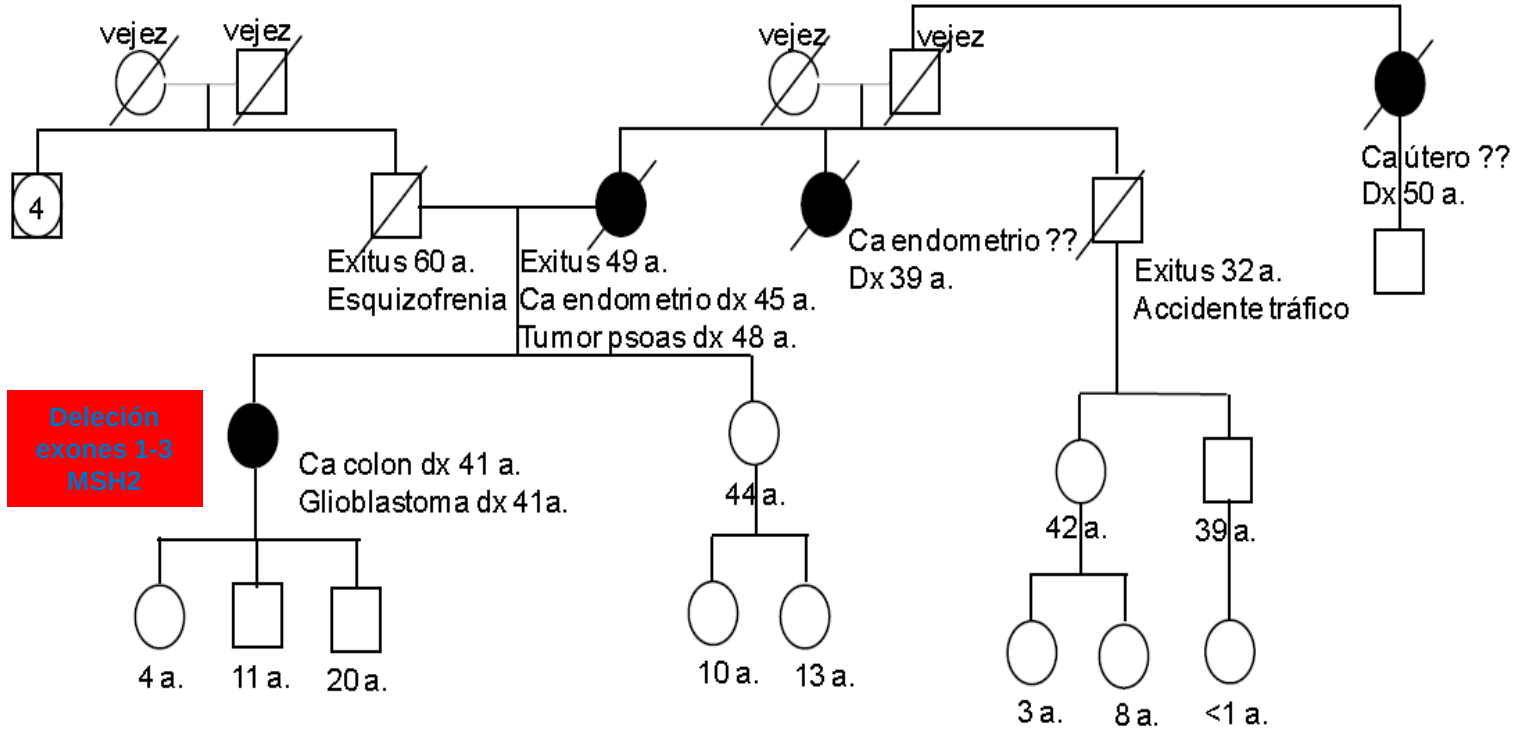


InSiGHT - Windows Internet Explorer
http://www.insight-group.org/mutations/
Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda
InSiGHT
International Society
for Gastrointestinal Hereditary
Tumours
Home Society News Meetings Guidelines Mutations Research Links
InSiGHT
Mutations
LOVD
LOVD - Leiden Open Variation 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
Listo
Internet
100%
Inicio
InSiGHT - Windows In...
Familial colonic cancer...
Curso SEOM
DOCUMENTO CONP...
Microsoft PowerPoint ...
ES
12:04

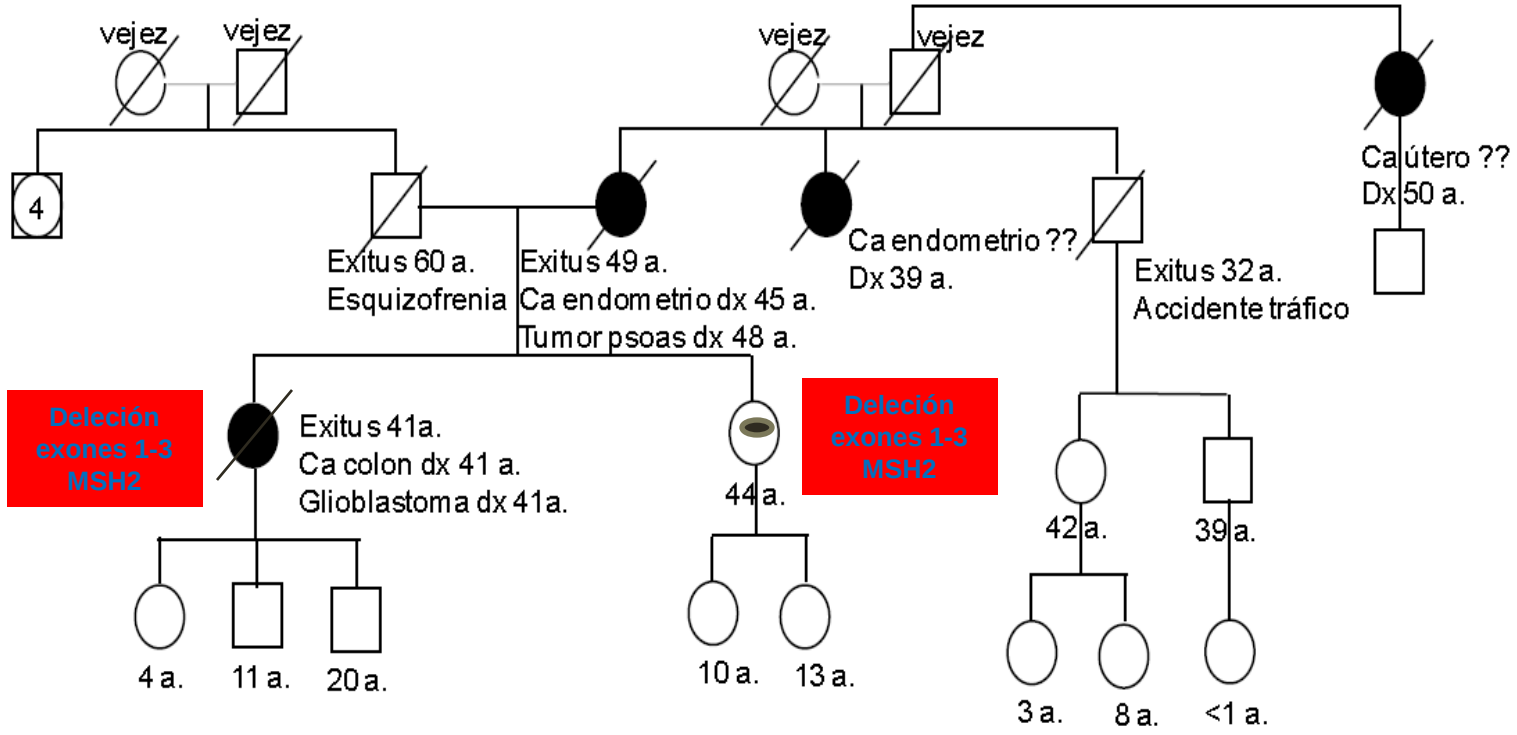
¿Qué haría ahora que ya ha identificado una mutación en el gen *MSH2* en esta familia?



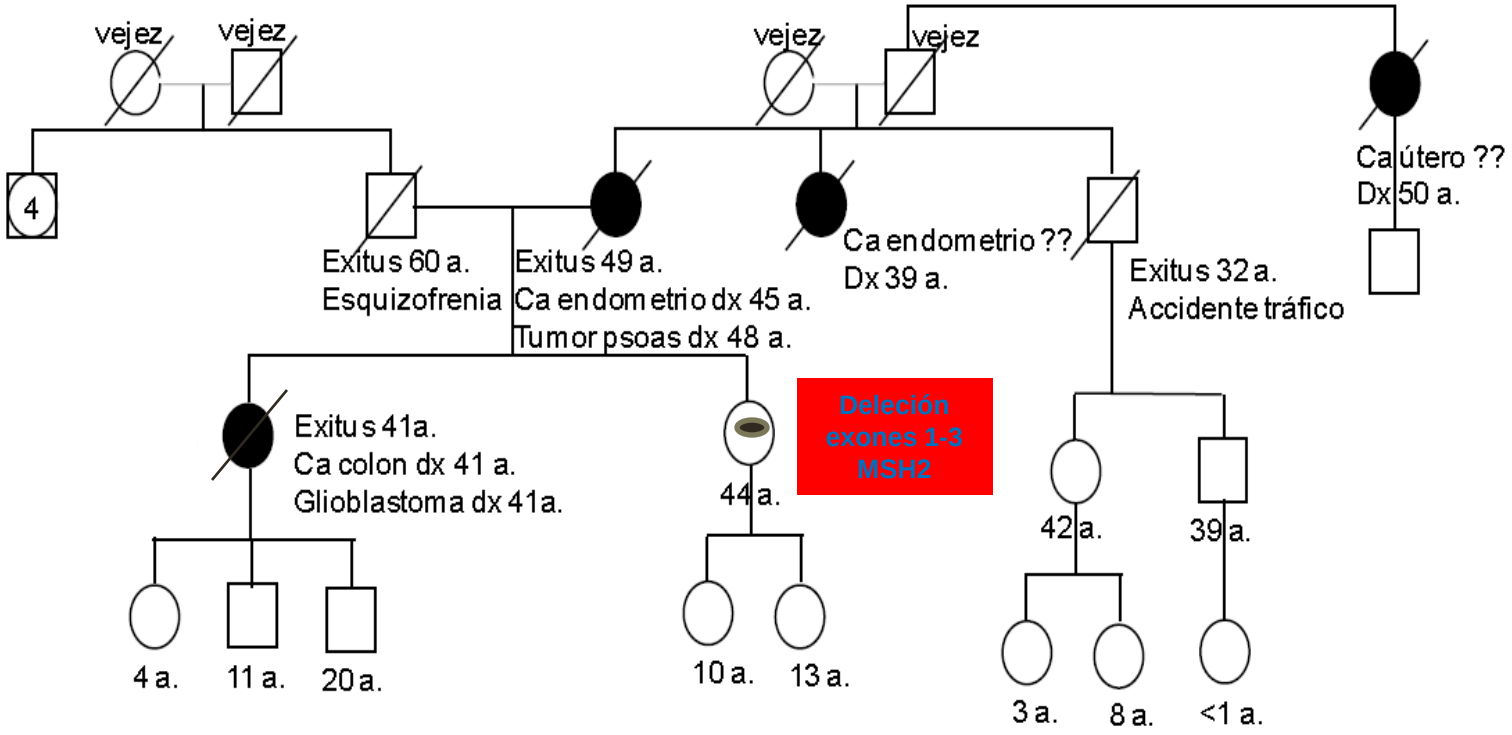
Ofrecer el estudio genético directo a los familiares a riesgo



Estudio genético directo



¿Qué medidas le recomendaría a esta paciente para reducir el riesgo de cáncer?



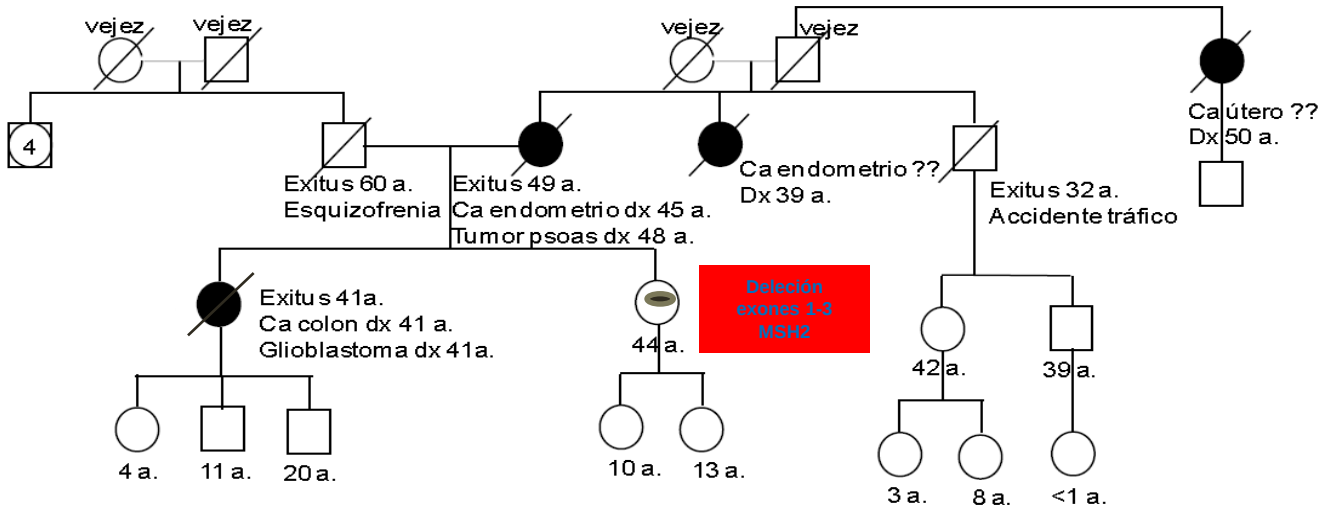
SEGUIMIENTO: COLONOSCOPIA

- 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%

Järvinen HJ. Gastroenterology 2000;118:829-834

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
  - 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)**



- **La colonoscopia mostró dos CCR sincrónicos, uno en sigma y otro en ciego.**
- **Se le propuso cirugía. Tras el asesoramiento 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.**
- **Igualmente, se barajaron las distintas estrategias para reducir el riesgo de cáncer de endometrio. Y se optó por realizar simultáneamente una histerectomía con doble anexectomía.**

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	2,3 años	20.6	1 año	10.5	0,3 años
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	

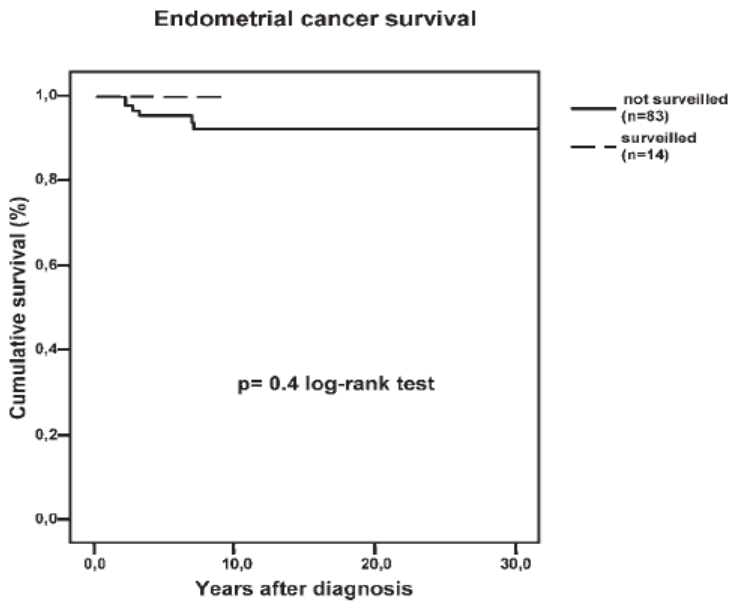
*Overall takes into account a distribution of Dukes' stages A, B, and C of 32%, 54%, and 14%, respectively.

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
Total	*14*	*83*

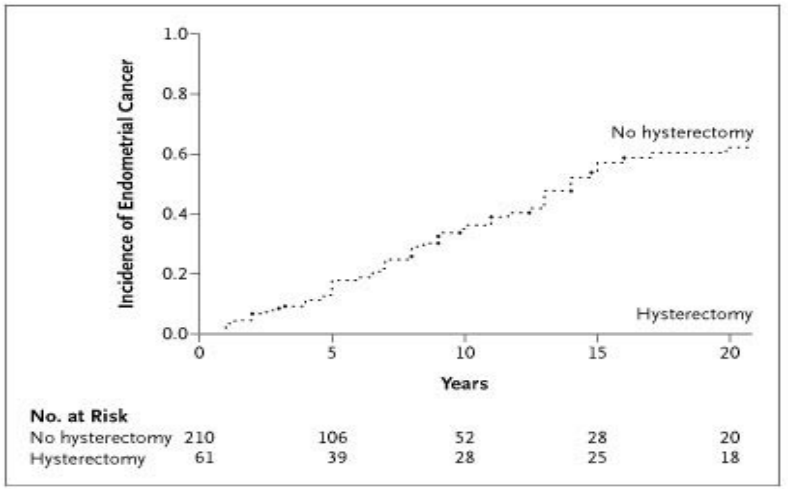


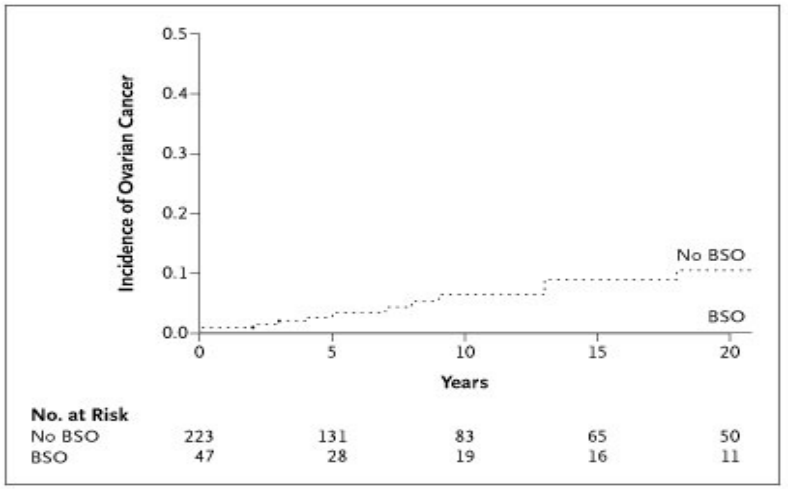
Renkonen-Sinisalo L et al. Int J Cancer 2007;120(4):821

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)**





Schmeler KM et al. NEJM 2006;354:261

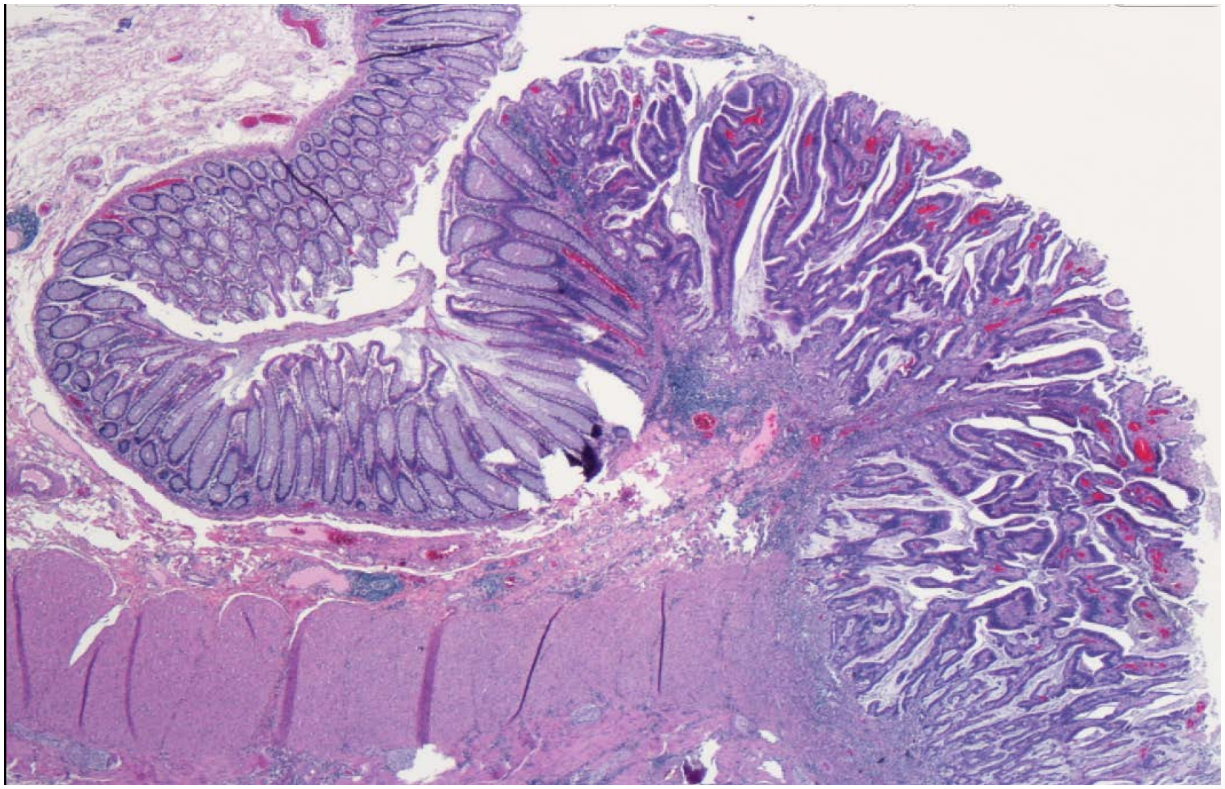
SEGUIMIENTO: OTROS TUMORES

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 *MSH6* 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

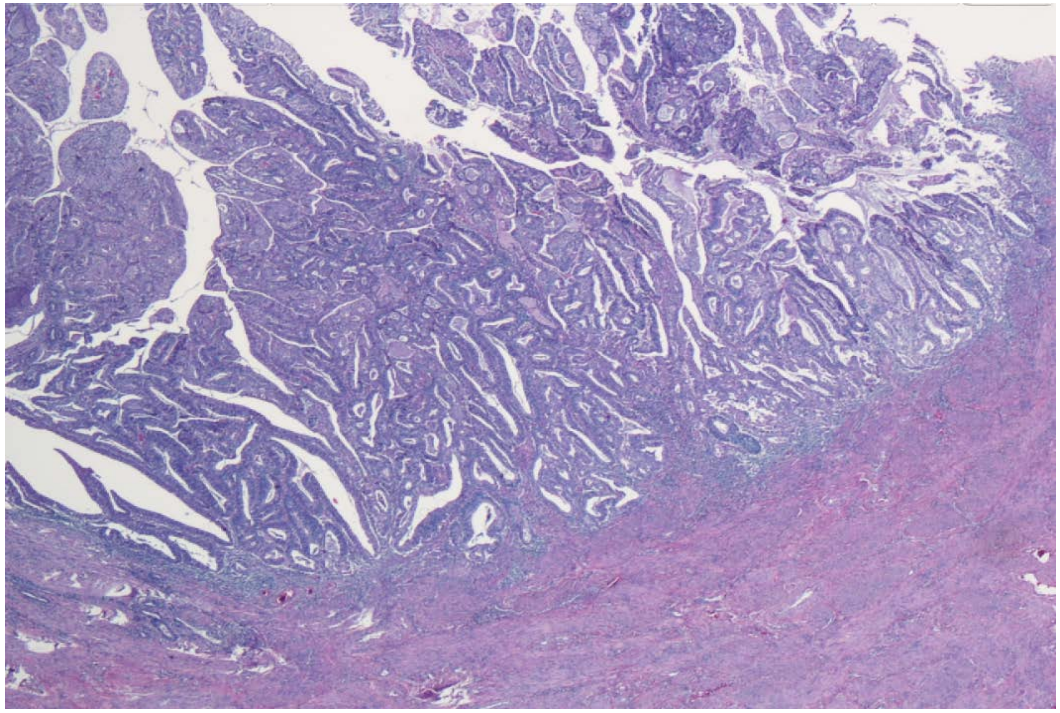
Lindor NM et al. JAMA 2006;296:1507-1517

La paciente fue 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.



Biopsia de cáncer colorrectal proximal. Tinción con hematoxilina-eosina

Y de un cáncer de endometrio pT1N0

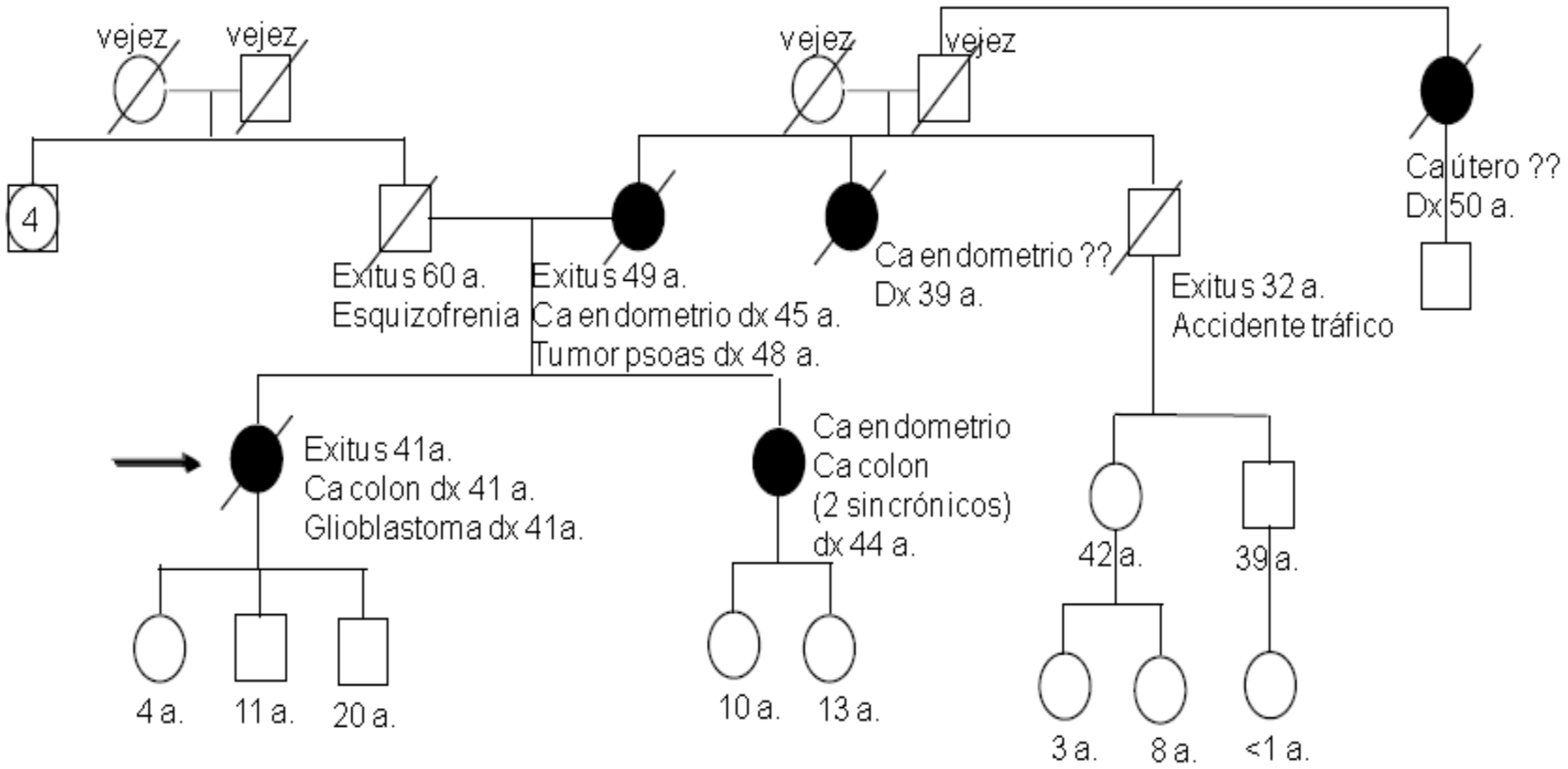


Biopsia de cáncer de endometrio. Tinción con hematoxilina-eosina

No ha requerido tratamiento complementario.

Continua seguimiento.

El árbol actual:

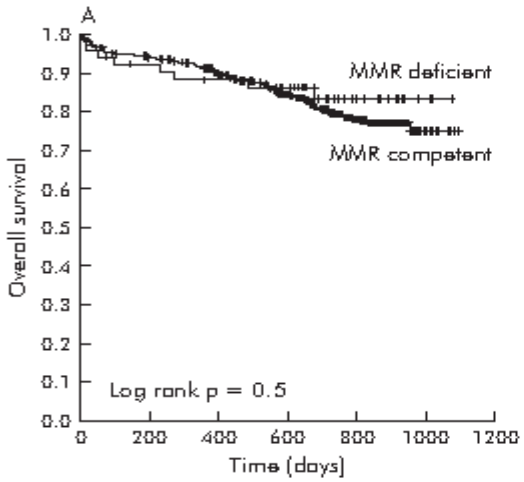


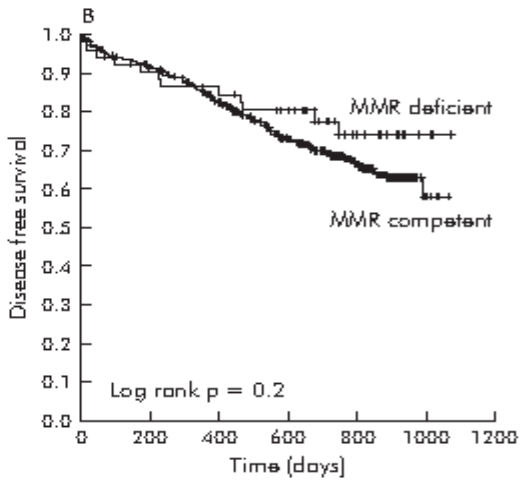
SENSIBILIDAD A LA QUIMIOTERAPIA

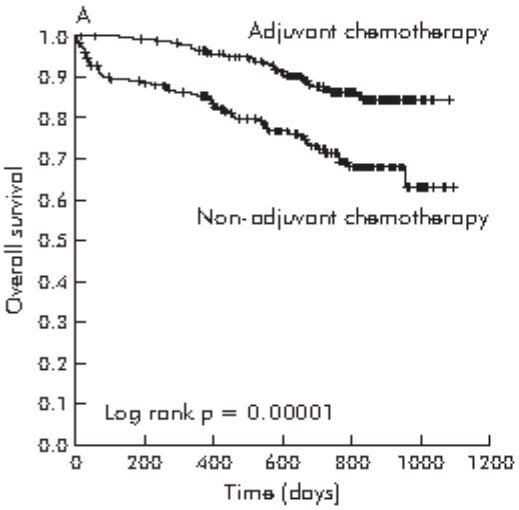
- 754 pacientes
- Seguimiento: 728,5 días
- 260 CCR estadios II o III tratados con 5-FU adyuvante

	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

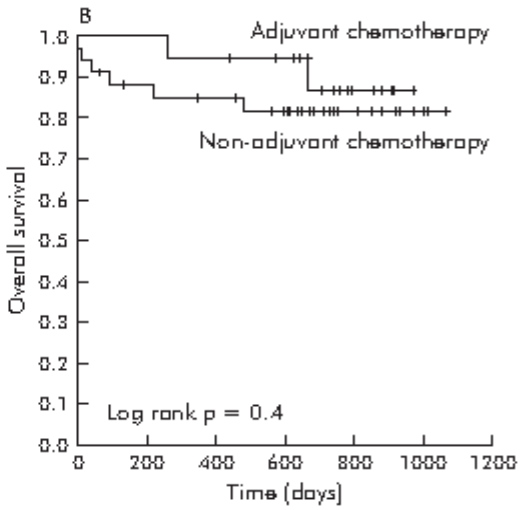
p values were calculated using the χ^2 test.
95% CI, 95% confidence interval; CT, chemotherapy; MMR, mismatch repair.







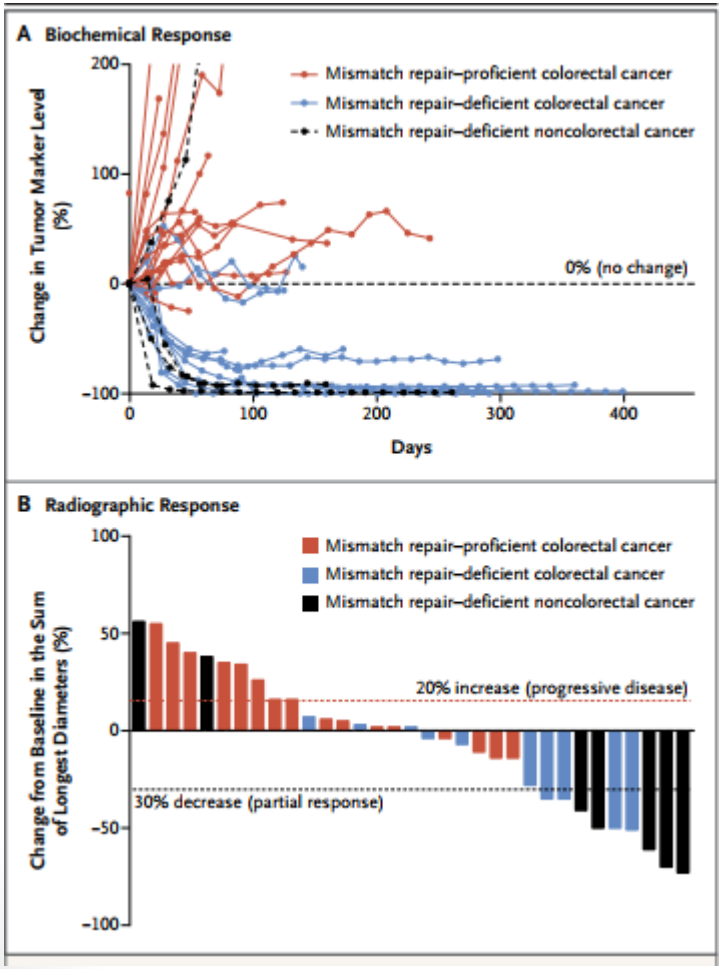
MMR competent tumors

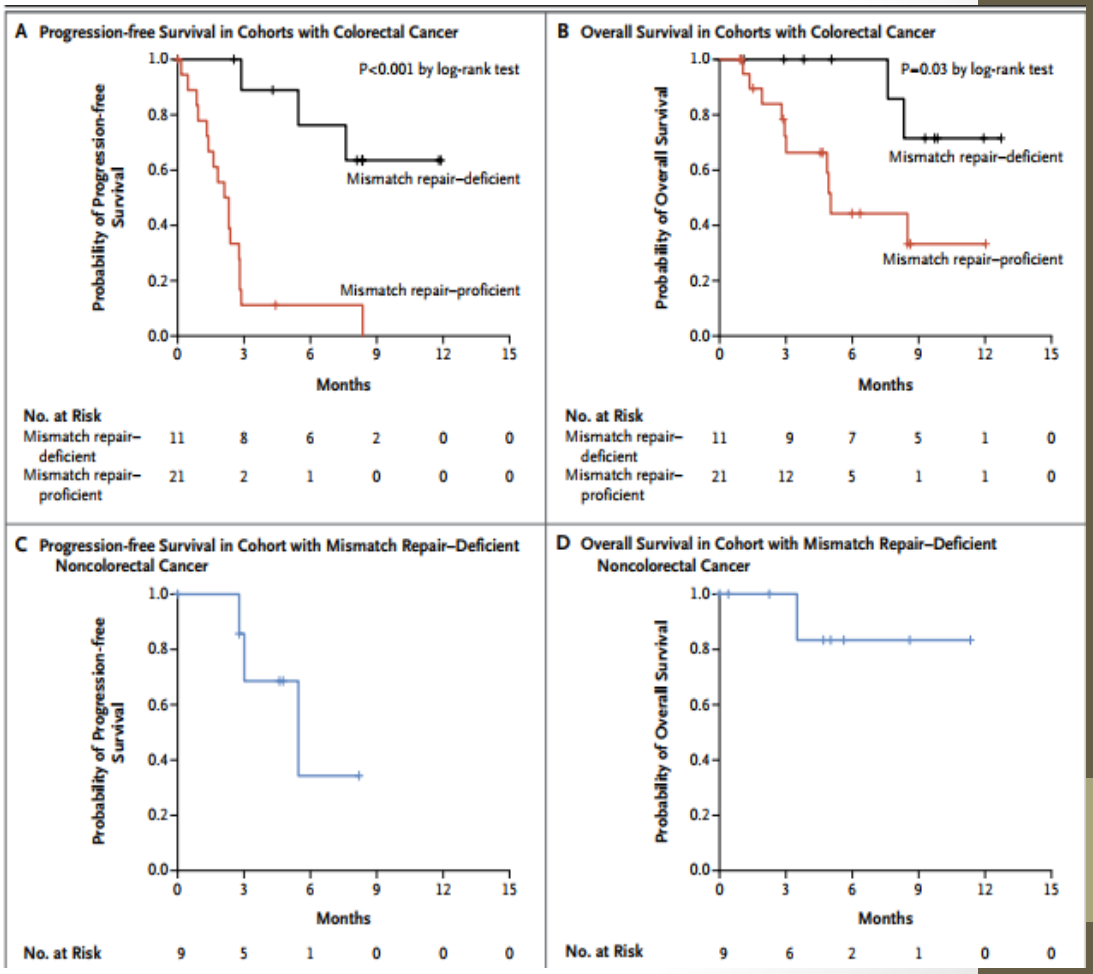


MMR deficient tumors

Jover R et al. Gut 2006;55:848-855

NOVEDADES: Inmunoterapia en síndrome de Lynch





Le DT, et al. N Engl J Med 2015;372:2509-20.

CONCLUSIONES

Conclusiones del Sd. Lynch

- Mutaciones germinales en genes MMR (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).*
- Heterogeneidad genética.
- Tumores con particularidades histológicas y moleculares.
- Seguimiento con colonoscopia mejora la supervivencia en los individuos a riesgo.
- El beneficio del seguimiento de los tumores extracólicos está menos demostrado.
- Diferente sensibilidad a la quimioterapia e inmunoterapia.

carmenguillenponce@gmail.com

MUCHAS GRACIAS