

SÍNDROME DE LYNCH: IMPACTO DE LA CARACTERIZACIÓN DE FAMILIAS EN BASE A ESTUDIOS GENÉTICOS

Carlos A. Vaccaro¹, Tamara Piñero², Alberto I. Herrando³, Romina Cajal², Alejandra Ferro³, Pablo Kalfayan⁴, Juan Pablo Santino⁵, María Dalva Falconi³, Alicia Verzura⁶, Gisela Guerrero³, María Cecilia Riggi⁷, Walter Pavicic^{3,8}, María Laura González⁹

¹Servicio de Coloproctología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ²Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, ³Programa Cáncer Hereditario (Pro.Can. He.), Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁴Servicio de Medicina Interna y Genética, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁶Servicio de Oncología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁷Servicio de Ginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁸Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, IMBICE, CONICET, ⁹Servicio de Gastroenterología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Carlos A. Vaccaro, Servicio de Coloproctología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: carlos.vaccaro@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

El objetivo de este trabajo fue caracterizar demográfica y molecularmente las familias con diagnóstico de síndrome de Lynch en base a estudios genéticos. Se utilizó la base prospectiva del Registro de Epidemiología Molecular de Cáncer Colorrectal (REM-CCR) del Hospital Italiano de Buenos Aires (Clinical trials.gov NCT02781337). El criterio de inclusión fue que tuvieran hecho un estudio genético entre 1996 y 2017 (secuenciación y/o determinación de grandes rearrreglos de al menos un gen reparador de error de apareamiento). Se analizaron 50 familias con los criterios de Amsterdam. En 23 (46%) se identificaron variantes patogénicas (n=19) y probablemente patogénicas (n=2). El 28.6% de las variantes patogénicas fueron originalmente descritas en esta serie, entre ellas la variante c.1911del en el exón 12 de *MSH2* identificada en una familia con agregación de cáncer de mama. Fue identificada una mutación fundadora de Piamonte, Italia (c.2252_2253del). Los genes afectados incluyeron *MSH2* (13 variantes) *MLH1* (9 variantes) y *PMS2* (1 variante). La tasa de detección de mutaciones fue del 46%. Entre las familias con mutación identificada (n=23), se detectó una edad mediana de inicio del cáncer menor (46 vs. 50 años, p=0.02) y mayor incidencia de tumores extra-colorrectales (90.5% vs. 45.8%, p<0.01), que las 27 sin mutaciones. La implementación de estudios genéticos permitió caracterizar variables demográficas en base a la identificación de mutaciones germinales asociadas al síndrome de Lynch, identificándose dos grupos diferenciados por la edad de afectación y la incidencia de tumores extracolónicos.

Palabras clave: síndrome de Lynch, cáncer hereditario, síndrome familiar X, asesoramiento genético, genes de reparación

Abstract

The aim of this study was to characterize demographically and molecularly families diagnosed with Lynch syndrome based on genetic studies.

Families with a genetic study performed between 1996 and 2017 (sequencing and/or determination of large rearrangements of a mismatch repair gene at least) were selected from the prospective database REM-CCR of Hospital Italiano de Buenos Aires (Clinical trials. Gov NCT02781337).

Fifty families fulfilled Amsterdam criteria were analyzed. Pathogenic variants were found in 23 out of 50 (46%) families, being 21 pathogenic and 2 likely pathogenic. The 28.6% of the pathogenic variants were originally described in this series. Among them, the variant c.1911del in *MSH2* in a family with breast cancer aggregation and a founder *MLH1* mutation from Piedmont, Italy (c.2252_2253del) were identified. Affected genes include *MSH2* (13 variants), *MLH1* (9 variants), *PMS2* (1 variant). Mutations detection rates was 46%. Those families with an identified mutation (n=23) had a lower median age of cancer onset (46 vs. 50 years, p=0.02) and a higher incidence of extra-colorectal tumors (90.5% vs. 45.8%, p<0.01) than those without identified mutations (n=27).

The implementation of genetic studies allowed characterizing demographic variables based on the identification of germline mutations associated with Lynch syndrome. Two groups,

differentiated by the age of cancer onset and the incidence of extracolonic tumors were characterized.

Key words: Lynch syndrome, hereditary cancer, family syndrome X, genetic counseling, mismatch repair gene

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores malignos más frecuentes a nivel mundial, es la segunda causa de muerte por cáncer en la Argentina y constituye un problema de salud a nivel mundial^{1,2}. Se estima que nuestra población presenta mayor incidencia de CCR en comparación con otros países de Latinoamérica y se asemejaría a la incidencia de la población hispana de EE.UU.³. El CCR resulta de la interacción entre factores ambientales, genéticos e inflamatorios^{4,5} y su biología es heterogénea. Se describen clásicamente dos vías moleculares: la inestabilidad cromosómica y la inestabilidad microsatelital (IMS)⁴. Esta última se debe a la alteración de los genes del sistema de reparación del ADN denominados *Mismatch Repair Genes* y produce una acumulación de errores en la región de microsatélites del ADN. Esta alteración puede ser consecuencia de una metilación somática del promotor del gen *MLH1* en las formas esporádicas o por mutaciones germinales de los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* o *EPCAM* en el síndrome de Lynch (SL)⁶.

Aproximadamente 70-80% de los CCR corresponden a casos esporádicos, 20% corresponden a casos familiares y 10% a los casos hereditarios. El SL constituye el síndrome de susceptibilidad hereditaria al CCR más frecuente y corresponde al 3% de los casos incidentes. Se caracteriza por una mayor incidencia de tumores en el colon derecho (60-80%), mayor prevalencia de tumores sincrónicos y metacrónicos (16% a los 10 años), ser pobremente diferenciados con variantes de células en anillo de sello o medular y presentar infiltrado tipo Crohn o linfocitos intratumorales (TILs).

La presencia de IMS resulta un marcador con potencial valor predictivo ya que la supervivencia y la respuesta al tratamiento quimioterápico resulta en un menor beneficio con el tratamiento basado en 5-fluorouracilo^{7,8}.

Hasta hace pocos años, el diagnóstico del SL se basaba en los criterios de Amsterdam^{9,10} y los términos de cáncer hereditario no asociado a

poliposis (HNPCC) y SL eran sinónimos. Más recientemente, la definición de SL exige la detección de una mutación germinal asociada al mismo. Si en el contexto de una familia con criterios de Amsterdam no se identifica una mutación, se han propuesto los términos "Cáncer Familiar X" cuando no hay evidencia de IMS y síndrome "Lynch-Like" cuando la hay. El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas y las variantes genéticas de los individuos incluidos en el Programa de Cáncer Hereditario del Hospital Italiano de Buenos Aires (Pro.Can.He) en relación al SL y comparar las familias con y sin variantes patogénicas identificadas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de corte transversal. Se incluyeron todas las familias que, entre 1996 y 2017, fueron evaluadas clínicamente y en las que se implementaron estudios genéticos. Las mismas fueron agrupadas de acuerdo a los criterios de Amsterdam (Tabla 1). Se utilizaron las bases Pro.Can.He (1996 al 2010) y la del Registro de Epidemiología Molecular del Hospital Italiano, REM-CCR (2010 a la actualidad, Clinical trials.gov NCT02781337), que integran e incluye características clínicas, anatómopatológicas y genéticas.

Tabla 1. Criterios de Amsterdam

Criterios de Amsterdam I
Al menos tres familiares con CCR, de los cuales:
1. Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos
2. Al menos 2 generaciones sucesivas afectadas
3. Al menos uno con CCR diagnosticado antes de los 50 años
Se debe excluir poliposis adenomatosa familiar
Criterios de Amsterdam II
Al menos 3 familiares con CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal, de los cuales:
• Uno de los afectados debe ser familiar de primer grado de los otros dos
• Al menos dos generaciones sucesivas afectadas
• Al menos un tumor diagnosticado antes de los 50 años
Se debe excluir poliposis adenomatosa familiar

CCR: Cáncer colorrectal

Todos los pacientes realizaron una consulta de asesoramiento genético. Esta consulta incluyó la estimación del riesgo en función de las características clínicas (antecedentes familiares de CCR u otros tumores), la confección de una ficha en la historia clínica y pedigree o genealogía del sujeto en riesgo. La elección del estudio solicitado se basó en las recomendaciones internacionales de manejo de este grupo de individuos. Una vez

realizados los estudios moleculares o genéticos se discutieron los hallazgos con un equipo multidisciplinario y se realizó la interpretación clínica.

El análisis molecular se llevó a cabo a partir de ADN genómico obtenido de muestras de sangre periférica. Todos los especímenes fueron recolectados luego de la administración del correspondiente consentimiento informado, conforme a los lineamientos del CEPI (Comité de Ética y Protocolos de Investigación). Durante los años iniciales se realizó la búsqueda de variantes *MHL1* y *MSH2* mediante electroforesis en gel de gradiente desnaturalizante (DGGE) y fueron secuenciados aquellos exones con patrones DGGE aberrantes. Posteriormente, y hasta inicios del 2015, la búsqueda de variantes se llevó a cabo mediante la amplificación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de exones y regiones intrónicas adyacentes de los genes *MLH1* y *MSH2*. Los productos obtenidos fueron visualizados en gel de agarosa al 2% y posteriormente secuenciados por electroforesis capilar (ABI3730xl DNA Analyzer Applied Biosystems). A partir de dicho año, la secuenciación de los genes MMR se realizó mediante *Post-Light-Ion semiconductor Sequencing*, *Net Generation Sequencing* (NGS), plataforma *Personal Genome Machine® System* (Life Technologies). La librería de los genes *MLH1/MSH2/MSH6/PMS2/MUTYH* fue desarrollada por AMPLISEQ™ para amplificar regiones exón-intrón. Los *primers* utilizados para la secuenciación por NGS amplifican el 100% de la secuencia codificante de los genes mencionados, excepto *PMS2* (aproximadamente el 90% de su secuencia codificante), por lo cual las regiones con baja cobertura y mutaciones clínicamente relevantes de este gen son confirmadas por la reacción de Sanger. Cuando no se hallaron mutaciones por secuenciación, las muestras fueron analizadas mediante la técnica *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* o MLPA (Kit Salsa Probemix P003 MRC Holland®) y posteriormente secuenciadas para la detección de grandes rearrreglos. Las variantes fueron clasificadas siguiendo los estándares y guías para la interpretación de variantes del *American College of Medical Genetics and Genomics* y la *Association for Molecular Pathology* (clase 1: variante benigna, clase 2: variante probablemente benigna, clase 3: variante de significado incierto, clase 4: variante probablemente patogénica, clase 5: variante patogénica). La base de datos InSiGHT fue consultada para determinar el grado de significancia clínica de las variantes

detectadas. Aquellas variantes con significancia clínica incierta o no informadas fueron analizadas *in silico* con los *software* PolyPhen, SIFT y Human Splicing finder 3.0.

Resultados

Se analizaron un total de 50 familias con los criterios de Amsterdam, incluyendo pruebas realizadas por colaboraciones internacionales. En 23 de ellas (46%) se identificaron un total de 21 variantes patogénicas (19) o probablemente patogénicas (2) (Tabla 2). La alteración que se encontró con mayor frecuencia fue el cambio sin sentido (5/21), que representa el 23.8%. Entre los cambios que se encontraron hubo 4/21 cambios de sentido, 4/21 cambios en el marco de lectura, 3/21 pequeños rearrreglos, 3/21 cambios en el sitio de empalme y 2/21 grandes rearrreglos. El 28.6% (6/21) de las variantes patogénicas fueron originalmente descritas en esta serie, entre ellas la variante c.1911del en el exón 12 de *MSH2* que genera un corrimiento del marco de lectura y la generación de un codón *stop* prematuro [p.(Arg638Glyfs*47)] identificada en una familia con marcada agregación de cáncer de mama. Adicionalmente, fue identificada una mutación fundadora de Piamonte, Italia. Los genes afectados incluyeron *MSH2* (13 variantes), *MLH1* (9 variantes), *PMS2* (1 variante). La tasa de detección de mutaciones fue de 46% (23 de 50). Entre las familias estudiadas, aquellas con mutación identificada (n=23), tuvieron una mediana de edad de inicio del cáncer menor (46 vs. 50 años, p=0.02) y mayor incidencia de tumores extra colónicos (90.5% vs. 45.8%, p<0.01), que las 27 sin mutaciones identificadas.

Tabla 2. Detalle de las variantes patogénicas (clase 5) y variantes probablemente patogénicas (clase 4)

Gen	Variante	Cambio proteico	Exón/Intrón	Clasificación	Referencias	Nº de familias	Criterio clínico	Tipo de mutación
MLH1	c.199G>A	p.Gly67Arg	2	Clase 5	InSiGHT, UMD	1	CAI	Cambio de sentido
MLH1	c.676C>T	p.Arg226*	8	Clase 5	InSiGHT, UMD	1	CAI	Sin sentido
MLH1	c.677G>A	p.Arg226Gln	8	Clase 5	InSiGHT, UMD	1	CAII	Cambio de sentido
MLH1	c.1852_1854del	p.Lys618del	16	Clase 5	InSiGHT, UMD	3	CAI; CAII	Delección sin cambio del marco de lectura
MLH1	++c.1890dupT	p.Asp631*	16	Clase 5	InSiGHT	1	CAI	Cambio del marco de lectura
MLH1	c.2252_2253del	p.Lys751Serfs	19	Clase 5	InSiGHT, UMD	1	CAII	Cambio del marco de lectura
MSH2	c.(?-68)_211+?del		1	Clase 5	InSiGHT	1	CAI	Delección
MSH2	++c.166G>T	p.Glu56*	1	Clase 5	InSiGHT, UMD	1	CAII	Sin sentido
MSH2	c.289C>T	p.Gln97*	2	Clase 5	InSiGHT	1	CAII	Sin sentido
MSH2	++c.388_389del	p.Gln130Valfs	3	Clase 5	InSiGHT	1	CAII	Cambio del marco de lectura
MSH2	++c.484G>A	p.Gly162Arg	3	Clase 5	InSiGHT	1	CAII	Cambio de sentido
MSH2	c.1046C>G	p.Pro349Arg	6	Clase 5	InSiGHT	1	CAI	Cambio de sentido
MSH2	c.1077-?_1276+?del		7	Clase 5	InSiGHT, UMD	1	CAII	Delección
MSH2	c.1861C>T	p.Arg621*	12	Clase 5	InSiGHT, UMD	1	CAII	Sin sentido
MSH2	++c.1911del	p.Arg638Glyfs*47	12	Clase 5	InSiGHT	1	CAII	Cambio del marco de lectura
MSH2	++c.2046_2047del	p.Val684Aspfs*14	13	Clase 5	InSiGHT	1	CAII	Cambio del marco de lectura
MLH1	c.677+5 G>A		8i	Clase 4	UMD	1	CAI	Sitio de <i>splicing</i>
MSH2	c.1662-2A>G		10i	Clase 5	Wang y col., 2006	1	CAII	Sitio de <i>splicing</i>
PMS2	c.1579_1580del	p.Arg527Glyfs	11	Clase 5	ClinVar	1	CAI	Cambio del marco de lectura
MSH2	c.942+1G >A		5i	Clase 4	ClinVar	1	CAI	Sitio de <i>splicing</i>
MSH2	InsCTCC cod70nt509	F178X	3	Clase 5		1	CAII	Sin sentido

CAI: Criterios de Amsterdam I; CAII: Criterios de Amsterdam II; InSiGHT: International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors; UMD: Universal Mutation Database

++Mutaciones informadas por el grupo.

Discusión

La actual disponibilidad de estudios genéticos permite y demanda una caracterización molecular del cáncer colorrectal hereditario creciente, aún en países en desarrollo como la Argentina. La complejidad que implica su implementación demanda un enfoque multidisciplinario. La presente comunicación es resultado de un grupo de trabajo formado hace 20 años en el que participan oncólogos, genetistas, cirujanos, gastroenterólogos, epidemiólogos e investigadores. Otro apoyo indispensable fueron las colaboraciones internacionales que permitieron la correcta implementación de pruebas e identificación de algunas de las variantes informadas. De acuerdo a nuestro conocimiento, este estudio es la primera caracterización de familias con sospecha de SL de acuerdo con los resultados de pruebas genéticas en América del Sur. El principal hallazgo de nuestro análisis fue evidenciar una menor edad de diagnóstico y una mayor prevalencia de tumores extra-colónicos en los pacientes con mutación identificada con relación a los casos donde no pudo identificarse una variante patogénica, aun cumplimentando los criterios de Amsterdam. Como limitación principal del presente análisis, se encuentra la falta de estudio sistemático del estado de estabilidad de microsatélites, lo que permitiría hacer el diagnóstico diferencial entre síndrome de *Lynch-Like* y Familiar X. Si bien desde el punto de vista académico esto aportaría datos adicionales, las recomendaciones para el asesoramiento genético no cambian sustancialmente.

Parte de los resultados de la presente serie fueron comunicados en el año 2007¹¹, con un análisis de 43 familias que cumplían los criterios de Amsterdam identificados a partir de una base de datos prospectiva de 779 parientes. Once familias (25.6%) presentaban síndrome de tipo I, 29 (67.4%) como Lynch II y 3 (7%) como síndrome de Muir-Torre. Entre los 306 miembros afectados, fueron identificados 197 casos de cáncer colorrectal (edad media al diagnóstico 52.1, rango 21-90 años). Los tumores extra-colónicos más frecuentes fueron adenocarcinoma gástrico en varones y adenocarcinoma endometrial en las mujeres. También se evidenció una alta incidencia de cáncer de mama (16 casos entre 155 mujeres, tasa bruta: 11.594.20/100.000). Aproximadamente el 9% de los pacientes desarrolló más de un tumor. Estos fueron pacientes más jóvenes que aquellos

con un solo tumor (45 vs. 51 años, $p=0.001$). Otro dato relevante identificado fue el elevado nivel de desconocimiento por parte de los pacientes analizados. Para la mayoría de las personas (78.2%), nuestro asesoramiento representó la primera vez que recibieron información y el 73.9% refirió que sus médicos desconocían sus antecedentes familiares. Cabe destacar que en ese momento el criterio diagnóstico fue solamente el cumplimiento de los criterios de Amsterdam. En esa serie sólo 11 pacientes habían sido sometidos a estudios de secuenciación y de ellos, en 5 se detectaron mutaciones patológicas.

En la presente serie, en sólo 23 de las 50 familias con criterios de Amsterdam (46%) pudieron identificarse variantes patogénicas o probablemente patogénicas. Esta incidencia es similar a la comunicada por otros autores¹¹⁻¹⁶. La identificación de una variante patogénica permite no sólo distinguir entre portadores y no portadores (y por ende focalizar las medidas de prevención), sino también establecer diferentes niveles de riesgos. Actualmente se sugiere definir como SL únicamente cuando se identifica una mutación. Estos pacientes son afectados a una edad más temprana y tienen mayor incidencia de tumores extra-colónicos que aquellos sin mutación identificada¹⁶.

El grupo de individuos con criterios de Amsterdam sin mutaciones identificadas, se subdividen en síndrome *Lynch-Like* y síndrome Familiar X (SFX). Como fuera mencionado, el síndrome *Lynch-Like* describe a pacientes y/o familias con pruebas moleculares que demuestran la presencia de IMS y/o anomalías en la expresión de las proteínas MMR, sin mutación germinal detectada (pero con ausencia de una mutación *BRAF* y/o hipermetilación del promotor *MLH1* cuando hay pérdida de la expresión tumoral de la proteína *MLH1*)¹⁷. El SFX se refiere a pacientes y/o familias que cumplen con los criterios de Amsterdam, pero con tumores sin evidencia de inestabilidad microsatelital¹⁸⁻²⁸.

Los estudios sugieren que la edad en el momento del diagnóstico de CCR en estos *pedigrees* es ligeramente mayor que en las familias con SL. Además, el riesgo de CCR es sustancialmente más bajo en familias con SFX^{20,21,23}. La tasa de incidencia estandarizada para CCR en *pedigrees* con SFX fue de 2.3 (95% IC: 1.7-3.0) en comparación con 6.1 (95% IC 5.7-7.2) para *pedigrees* con SL²⁰. Además, el riesgo de cáncer extracolónico encontrado en SL, no es significativamente mayor al de la población general en familias

con SFX²². Los cánceres típicos asociados con el SL, como el cáncer endometrial y el cáncer del tracto urinario, están generalmente ausentes y el riesgo de parientes que desarrollan CCR parece ser mucho menor que en las familias con SL²¹.

Entre las variantes identificadas en la presente serie, 6 fueron descritas originalmente en nuestra serie, destacándose una delección en el exón 12 del gen *MSH2* (c.1911del) que genera un corrimiento del marco de lectura y la generación de un codón *stop* prematuro (p.Arg638Glyfs*47). Esta variante fue identificada en una familia con marcada agregación de cáncer de mama con falta de expresión inmunohistoquímica de la proteína MLH2. Si bien la relación entre el SL y el cáncer de mama es todavía controversial, estudios recientes informan un moderado incremento del riesgo²⁹.

La relación entre gen mutado y el riesgo de desarrollar diferentes tumores ha sido descrita en varias publicaciones, destacándose la de Vasen y col.³⁰ quienes proponen subdividir al SL de acuerdo con el gen involucrado. En su estudio encuentran que el riesgo de desarrollar CCR o de endometrio y la edad de inicio de CCR en pacientes con mutaciones de *MSH2* son similares a aquellos con mutaciones *MLH1*. Sin embargo, los pacientes con mutaciones de *MSH2* tienen un riesgo moderadamente mayor de desarrollar cánceres de todo el espectro de tumores asociados a Lynch³¹, especialmente los del tracto urinario, tanto en hombres como en mujeres. Los informes también sugieren que estos pacientes tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata³². Si bien el riesgo de CCR en pacientes con mutaciones *EPCAM* es similar al de *MSH2*, el riesgo informado para el cáncer de endometrio fue sólo del 12% a la edad de 70 años (en comparación con el 20-50% en aquellos con mutaciones *MSH2*)³³. Por su parte, los pacientes con mutaciones en *MSH6* tienen un riesgo de CCR significativamente menor (10% en mujeres y 22% en varones) y su edad al inicio de CCR es unos 10 años más tarde que en personas con mutaciones *MLH1* y *MSH2*³⁴. Algunos informes han sugerido que las mujeres con mutaciones en *MSH6* tienen un mayor riesgo de cáncer endometrial que aquellas con mutaciones en otros genes *MMR*³⁵. Sin embargo, en el mayor estudio hasta la fecha (113 familias), comunicaron un riesgo del 26% a la edad de 70 años, lo cual es comparable al asociado con las mutaciones *MLH1* y *MSH2*³⁴. En comparación con los pacientes con mutaciones *MLH1* y *MSH2*, el riesgo de desarrollar otros cánceres asociados con SL es mucho menor en

las personas con *MSH6* (3% para los varones y 11% para las mujeres a la edad de 70 años)²⁹. Por lo tanto, los exámenes de vigilancia podrían limitarse al colon y al endometrio. En vista del inicio tardío del CCR en estos pacientes, podría considerarse retrasar el inicio de la vigilancia colonoscópica (por ejemplo, a partir de la edad de 25-30 años)³⁶. Sólo un estudio ha informado sobre el riesgo de desarrollar cáncer en relación con las mutaciones en *PMS2* y este informe sugiere que el riesgo de desarrollar CCR, cáncer endometrial y otros tipos de cáncer es bastante bajo (~20% y ~15% para CCR y cáncer endometrial, respectivamente) y un nivel aproximadamente similar al de las personas con mutaciones de *MSH6*³⁷. En 2014, un gran estudio de cohorte europeo que incluía 98 familias, confirmó estos hallazgos (el riesgo de CCR fue del 19% y el de endometrio el 12%)³⁸. Las recomendaciones para la vigilancia colonoscópica son las mismas que las recomendadas para las personas con mutaciones de *MSH6*.

En conclusión, la implementación de estudios genéticos permitió caracterizar variables demográficas en base a la identificación de mutaciones germinales asociadas al SL, identificándose dos grupos diferenciados por la edad de afectación y la incidencia de tumores extra colónicos. El principal hallazgo de nuestro análisis fue evidenciar una menor edad de diagnóstico y una mayor prevalencia de tumores extra colónicos en los pacientes con mutación identificada en relación a los casos donde no pudo identificarse una variante patogénica, aun cumplimentando los criterios de Amsterdam.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87-108.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-917.
3. Abriata MG. Boletín de Vigilancia Epidemiológica. Argentina: Instituto Nacional del Cancer; 2011.
4. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:2449-60.
5. Woods MO, Younghusband HB, Parfrey PS, et al. The genetic basis of colorectal cancer in a population-based incident cohort with a high rate of familial disease. *Gut* 2010; 59:1369-77.

6. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113-30.
7. Webber EM, Kauffman TL, O'Connor E, Goddard KA. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2015;15:156.
8. Kim JH, Kang GH. Molecular and prognostic heterogeneity of microsatellite-unstable colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20:4230-43.
9. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424-5.
10. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-6.
11. Vaccaro CA, Bonadeo F, Roverano AV, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) in Argentina: report from a referral hospital register. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1604-11.
2. Sarroca C, Valle AD, Fresco R, Renkonen E, Peltömaki P, Lynch H. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer among Uruguayan patients with colorectal cancer. *Clin Genet* 2005; 68:80-7.
13. Westlake PJ, Bryant HE, Huchcroft SA, Sutherland LR. Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in southern Alberta. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1441-7.
14. Kravochuck SE, Church JM. Hereditary non-polyposis colorectal cancer/Lynch syndrome in three dimensions. *ANZ J Surg* 2017; 87:1006-10.
15. Alvarez K, Hurtado C, Hevia MA, et al. Spectrum of MLH1 and MSH2 mutations in Chilean families with suspected Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:450-9.
16. Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21:9253-61.
17. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterol* 2014; 147:502-26.
18. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75:1027-38.
19. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75:1215-25.
20. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower Cancer Incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293:1979-85.
21. Mueller-Koch Y, Vogelsang H, Kopp R, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: clinical and molecular evidence for a new entity of hereditary colorectal cancer. *Gut* 2005; 54:1733-40.
22. Llor X, Pons E, Xicola RM, et al. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway. *Clin Cancer Res* 2005; 11:7304-10.
23. Valle L, Perea J, Carbonell P, et al. Clinicopathologic and pedigree differences in Amsterdam I-positive hereditary nonpolyposis colorectal cancer families according to tumor microsatellite instability status. *J Clin Oncol* 2007; 25:781-6.
24. Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovcova J, et al. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:291-9.
25. Lynch HT, Lynch PM, Pester J, Fusaro RM. The cancer family syndrome. Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch Intern Med* 1981; 141:607-11.
26. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008; 135:1079-99.
27. Entius MM, Keller JJ, Drilenburg P, Kuypers KC, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Microsatellite instability and expression of hMLH-1 and hMSH-2 in sebaceous gland carcinomas as markers for Muir-Torre syndrome. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1784-9.
28. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:839-47.
29. Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30:4409-15.
30. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12:88-97.
31. Barrow E, Hill J, Gareth Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12:229-40.
32. Grindedal EM, Møller P, Eeles R, et al. Germ-line mutations in mismatch repair genes associated with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:2460-7.
33. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:49-55.
34. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:193-201.
35. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004; 127:17-25.
36. Gupta S, Provenzale D, Ragenbogen SE. Genetic / Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2017. *Natl Compr Cancer Netw* 2017; 15:1465-75.
37. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008; 135:419-28.
38. ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 2015; 33:319-25.