



Cribado de Síndrome de Lynch en una cohorte de pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio antes de los 60 años

E. Aguirre, N. Tuset, J Matías, A. Velasco, J. Tarragona, A. Serrate, T. Taberner, N. Gadea, J. Balmaña

Introducción Síndrome Lynch (LS)

- Condición hereditaria (AD) más común CCR (1-3%)
- MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

Cancer	General Population Risk	Lynch syn. Risk	Mean Age of Onset in Lynch
Colon	7 %	80%	45 years
Endometrium	2.7%	20-60%	46 years
Stomach	<1%	11-19%	56 years
Ovary	1.5%	9-12%	42.5 years
Hepatobiliary tract	<1%	2-7%	54 years
Urinary tract	<1%	4-5%	~55 years
Small Bowel	<1%	1-4%	49 years
Brain / CNS	<1%	1-3%	50 years

Introducción. EC y LS

- 5% de EC predisposición hereditaria (SL justifica la mayor parte)
- Media edad al diagnóstico: 48 años
- Riesgo a 70 años 16-71%
- Pacientes que desarrollan CCR y EC, 50% debutan con EC (tumor centinela)
- Candidatas a medidas de prevención 1ª y 2ª del CCR
- Colonoscopia: disminución del riesgo de CCR como la mortalidad por CCR

Identificación portadores

- 1 millón de portadores en Europa (Infradiagnosticado)
- Causas del infradiagnóstico:
 - La H^a Familiar no siempre se recoge en la historia clínica
 - La mayor parte de guías están centradas en CCR
 - Guías clínicas tienen baja sensibilidad en la identificación de pacientes con tumores ginecológicos
 - Criterios en general complejos y poco específicos
- Interés científico en implantación del cribado universal (↑ssb)
 - 2.4 -3.7% de todos los CCR
 - 12-28% se hubieran perdido

Vasen et al, Gastroenterology 1999;116:1453-56
Umar, et al., J Natl Cancer Inst 2004; 96:261-8
Genetics in Medicine 11:35-41 (2009)

El cribado universal en CE

Author	N	Method	Positive GT N / %	Comments
Hampel 2006	560	All MSI Those with MSI-h: IHC	13 (2-3%)	8/13 do not meet any clinical criteria 60% more than 50 years
Ollikainen 2007	519	All IHC If altered IHC sequencing and MLPA	11 (2.1%)	Only 31% with demonstrable MMR protein inactivation by IHC showed MSI-h
Moline 2013	245	IHC IMS (if indicated MLH1 promoter)	11 (4.5%)	Less than 10% meet Amsterdam Less than 10% meet Bethesda 45% had FDR with LS associated cancer More than 60% above 50 years
Ferguson 2013	118	IHC, IMS and Germline mutation in selected cases	6 (5%)	5/22 (23% less than 50) IHC in EC < 60 sensibility 100% and specificity of 88%
Goodfellow 2003	441	MSI and MLH1 promoter Germline mutation for MSH6 in selected cases	7 (1.6%)	Only MSH6 germline mutation performed
Egoavil 2013	173	IHC IMS and MLH1 Promoter Germline mutation for suspicious cases	8 (4.6%)	25% do not meet Bethesda 25% negative MSI

- Hay un gran porcentaje de pacientes que **no cumplen criterios clínicos**
- Tasa de identificación: **1.6 – 5%**
- **<50 años** no debe ser un criterio de selección
- La **IHQ** es mejor estrategia de cribado

Hampel H. *Cancer Res* 2006;66:7810–17
 Ollikainen M. *J Clin Oncol* 2005;23: 4609–16
 Moline J. *Gynecol Oncol* 2013 Jul;130(1): 121-6.
 Ferguson .*ASCO* 2013. Abstract No: 5508
 Goodfellow PJ. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:5908–13
 Egoavil C. *PloS one* 2013; 8(11): e79737

Objetivos

- Determinar la frecuencia de portadoras de mutación en MMR en una serie prospectiva no seleccionada de mujeres con cáncer de endometrio diagnosticado a edad igual o inferior a los 60 años.
- Determinar qué estrategia de cribado es óptima

Pacientes y métodos

- N: 34 (CE \leq 60 años)
- Unicentrico (Arnau de Vilanova de Lérida)
- Historia personal: peso/talla, antec patológicos, quirúrgicos, hábitos tóxicos
- Historia ginecológica: menarquia, menopausia, THS, paridad
- Historia familiar: 3 generaciones
- Cribado molecular:
 - IMS
 - IHQ de las proteínas reparadoras del DNA
 - Hipermetilación del promotor: si MLH1 (IHQ) ó IMS-h
 - EG (secuenciación y MLPA) si IMS-h y/o alteración de IHQ

Características de las pacientes

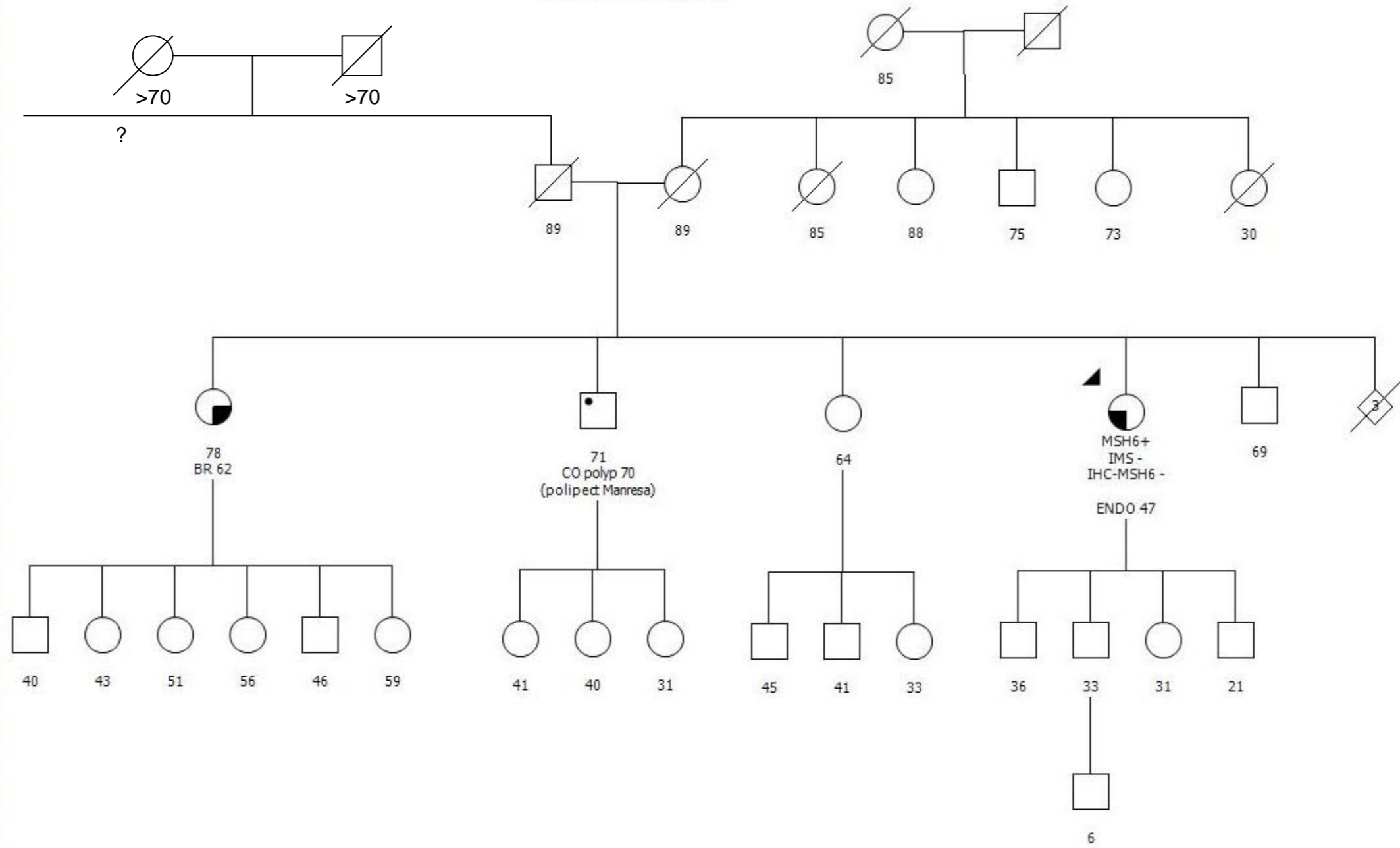
	Población total
N	33
Edad	
Media	49,8
Rango	(34-60)
< 50	19 (57,6%)
50-59	24 (42,4%)
BMI	
Media	28,72
Rango	(16,6 – 41.1)
Normal (18 -24,9)	9
Sobrepeso (25-29,9)	5
Obesidad (>30)	10
unknow	11
Grado	
I	14
II	14
III	5
FIGO	
I, II	31
III/IV	2
Criterios clínicos	8
Paridad	
Nulíparas	7
1	8
≥ 2	16
unknow	2
Otros tumores en probando	
Ginecológicos	2
Otros	5
Ninguno	26

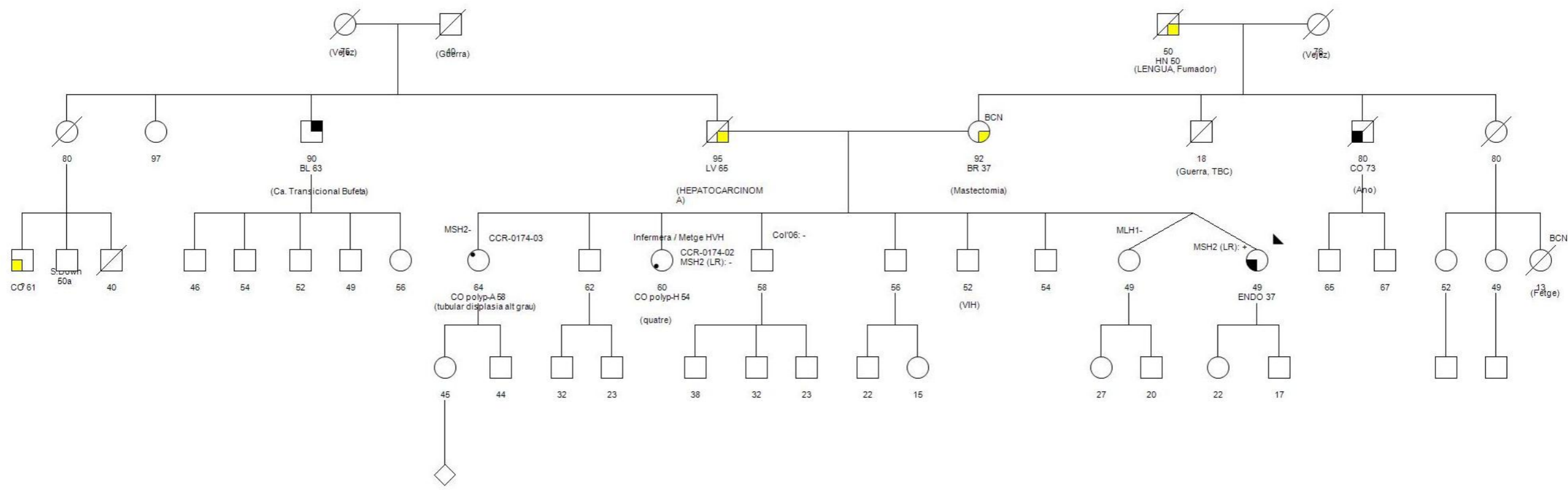
Resultados II

- IMS-h: 10 pacientes (30,3%).
- IHQ: 13 cualquier pérdida de expresión (39.4%), 11 teniendo en cuenta la hipermetilación (33%)
- Concordancia 24/33: 72.7%
- Cribado alterado global: 11 casos (33.3%)
- Mutaciones: 6 (18,2%), de las cuales: 1 en MLH1, 2 en MSH2 y 3 en MSH6.
- 1 paciente pendiente de resultado
- 3 pacientes (50%) no cumplían ningún criterio clínico para cribado de LS

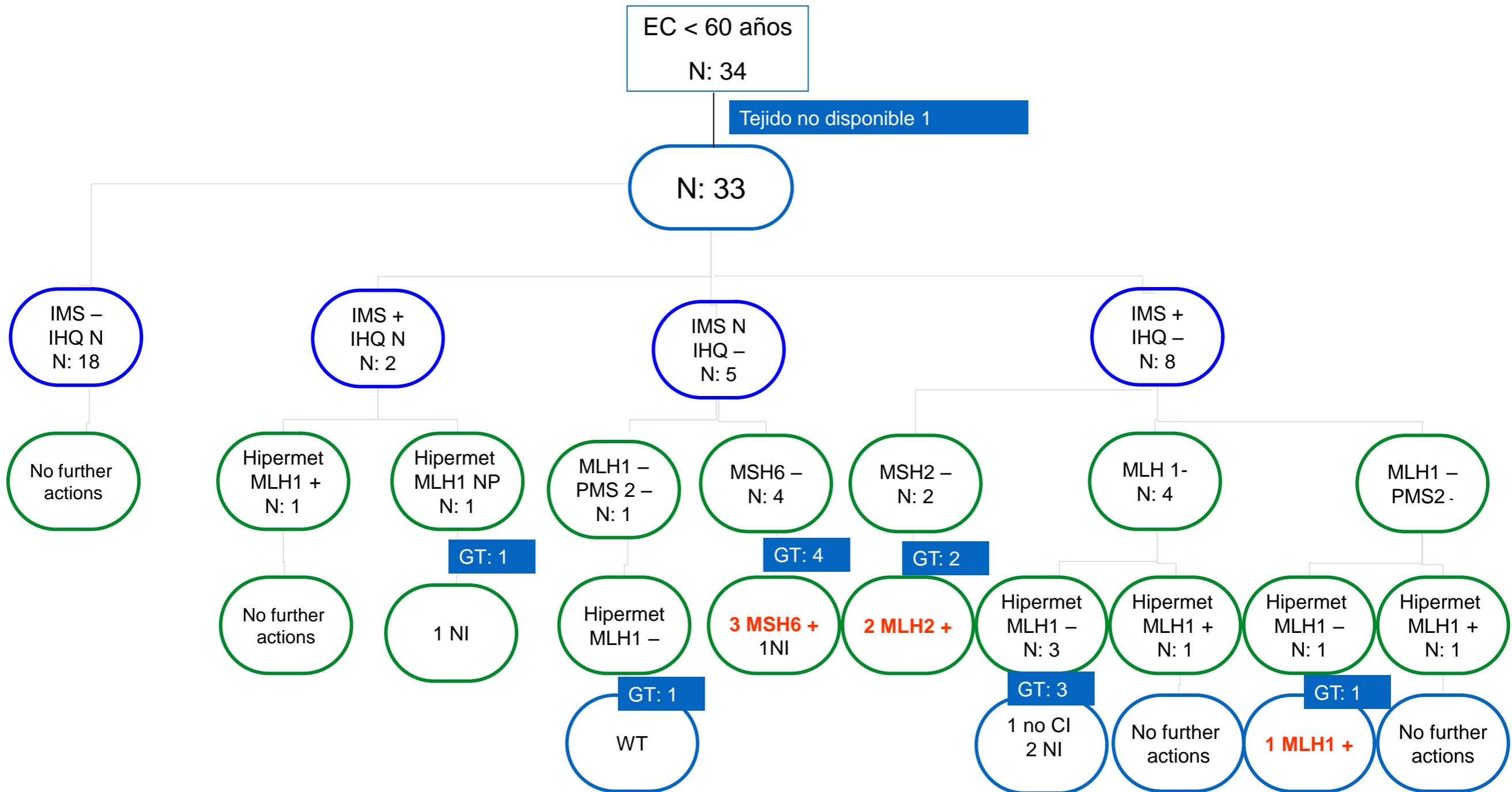
	No portadoras	Portadoras
N	25	6
Edad al dx		
Media	49,8	47,5
Rango	(34-60)	(40-56)
< 50	10 (%)	4 (66.6%)
50-59	15 (%)	2 (33.3%)
BMI		
Media	28,93	25,61
Rango	(16,6 – 41.1)	(16,6 -34,3)
Normal (18 -24,9)	6	3 (50%)
Sobrepeso (25-29,9)	3	1 (16.6%)
Obesidad (>30)	7	2 (33.3%)
Desconocido	9	0
Grado		
I	8	2
II	5	4
III	4	0
FIGO		
I, II	23	6
III/IV	2	0
Criterios clínicos	5	3 (R4, R5, Amsterdam II)
Paridad		
Nulíparas	7	0
1	4	3
≥2	12	3
Descoocido	2	0
Otros tumores en probando		
Ginecológicos	2	0
Otros	4	1 (fosa temporal)
ninguno	19	5

OP/OM: Córdoba





Algoritmo



Resultados cribado

- » IHQ (hipermetilación incluido)
 - VPP: 54.6% (IC95%: 28–78.7%)
 - Sensibilidad: 100%
 - Especificidad: 79,2%
- » IMS
 - VPP: 30% (IC95%: 10.8–60.3%)
 - Sensibilidad: 50%
 - Especificidad: 75%

Conclusiones

- El cribado molecular EC < 60 años debería ser asistencial
- Tasa de identificación global del 18%
- No limitar las series en función de otros parámetros clínicos: edad < 50 ó BMI < 30
- La mejor estrategia de cribado molecular parecer ser la IHQ + hipermet promotor (si aplica)
- 1/3 mujeres será candidata a EG
- NNT: 2

Agradecimientos

» Hospital Vall D´Hebron

- Judith Balmaña
- Neus Gadea
- Nina Bosh
- Estela Carrasco
- Orland Diez



» Hospital Arnau de Vilanova

- Ana Velasco
- Jordi Tarragona
- Ana Serrate
- Javier Matías-Guiu
- Servicio de Oncología Médica
- Servicio de Ginecología y Obstetricia



Propuesta de cribado

Buchanan D et al. JCO 2014

