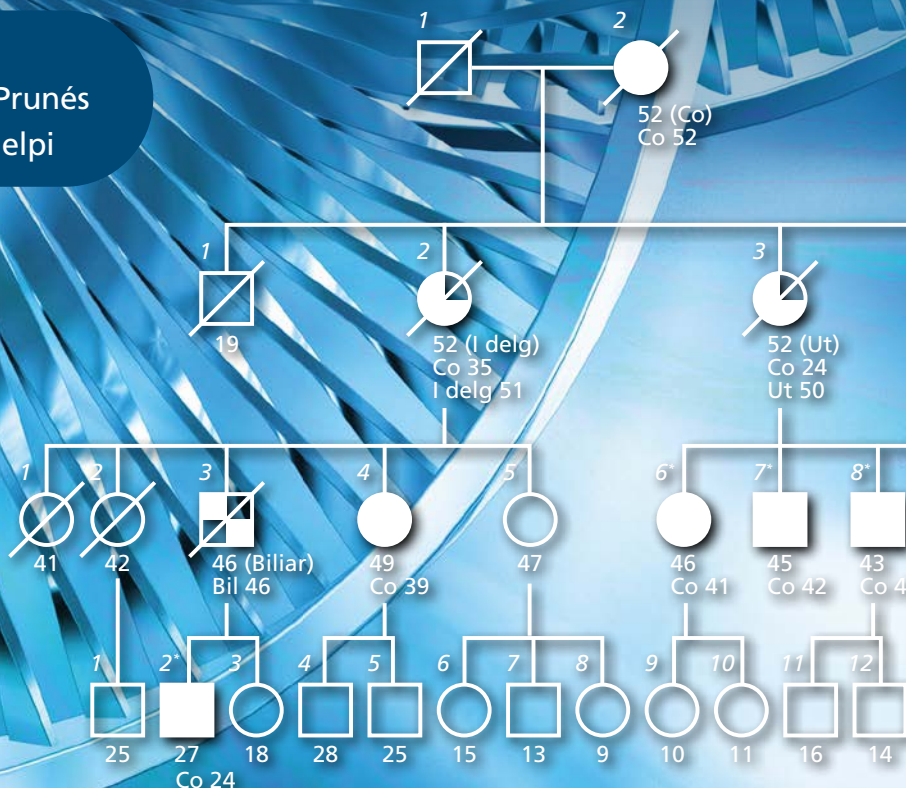


# Vivir con el síndrome de Lynch

COORDINADORES:

Dr. Francesc Balaguer Prunés  
Dra. Judith Balmaña Gelpi



© Los autores.

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73  
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-7867-499-2  
Depósito Legal: M-8250-2017

Ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

# Vivir con el síndrome de Lynch

MIEMBROS DEL COMITÉ EJECUTIVO  
DE LA SECCIÓN SEOM DE CÁNCER HEREDITARIO  
Y AUTORES DE ESTE DOCUMENTO:

Dra. Isabel Chirivella González

Dra. Begoña Graña Suárez

Dra. Carmen Guillén Ponce

Dra. Gemma Llord Pursals

Dr. Rafael Morales Chamorro

Dra. Montserrat Muñoz Mateu

Dra. Ana Beatriz Sánchez Heras

Dra. Raquel Serrano Blanch

Dr. Alexandre Teule Vega

MIEMBROS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE  
GASTROENTEROLOGÍA Y AUTORES DE ESTE DOCUMENTO:

Dra. Maite Herráiz Bayod

Dra. María López-Cerón Pinilla

Dra. Dulce Momblan García

Dra. Leticia Moreira Ruiz

Dra. Ángeles Pizarro Moreno

MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA  
DE GENÉTICA HUMANA (AEGH):

Dr. José Luis Soto Martínez

SERVICIO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA  
DE LA FUNDACIÓN PUIGVERT:

Dra. Ana Polo Ramos

COORDINADORES:

Dr. Francesc Balaguer Prunés

Dra. Judith Balmaña Gelpi

PRESIDENTA DE AFALYNCH:

D<sup>a</sup> María Ricart Bárcena

## MIEMBROS DEL COMITÉ EJECUTIVO DE LA SECCIÓN SEOM DE CÁNCER HEREDITARIO Y AUTORES DE ESTE DOCUMENTO:

### **Dra. Isabel Chirivella González**

Unidad de Consejo Genético  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario de Valencia

### **Dra. Begoña Graña Suárez**

Servicio de Oncología Médica  
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

### **Dra. Carmen Guillén Ponce**

Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

### **Dra. Gemma Llort Pursals**

Oncóloga médico  
Responsable Unidad de Consejo Genético del Instituto Oncológico del Vallés Corporación Sanitaria Parc Taulí y Consorcio Sanitario de Terrassa, Barcelona

### **Dr. Rafael Morales Chamorro**

Jefe de Sección de Oncología Médica  
Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real

### **Dra. Montserrat Muñoz-Mateu**

Hospital Clínic de Barcelona  
Genómica Traslacional y Terapias Dirigidas en Tumores Sólidos, IDIBAPS

### **Dra. Ana Beatriz Sánchez Heras**

Coordinadora de la Unidad de Consejo Genético en Cáncer  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital General Universitario de Elche, Alicante

### **Dra. Raquel Serrano Blanch**

Servicio Oncología Médica  
Hospital Reina Sofía, Córdoba

### **Dr. Alex Teulé Vega**

Programa de Cáncer Hereditario  
Instituto Catalán de Oncología-Hospitalet, Barcelona

## MIEMBROS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA Y AUTORES DE ESTE DOCUMENTO:

### **Dra. Maite Herráiz Bayod**

Unidad de Prevención y Consulta de Alto Riesgo de Tumores Digestivos  
Unidad de Endoscopia. Departamento de Digestivo  
Clínica Universidad de Navarra

### **Dra. María López-Cerón Pinilla**

Unidad de Endoscopia  
Servicio de Medicina, Aparato Digestivo  
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

### **Dra. Dulce Momblán García**

Especialista Sénior  
Servicio de Cirugía Gastrointestinal  
Hospital Clínic de Barcelona

### **Dra. Leticia Moreira Ruiz**

Clínica de Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal  
Servicio de Gastroenterología  
Hospital Clínic de Barcelona

### **Dra. Ángeles Pizarro Moreno**

Facultativo especialista en Aparato Digestivo  
UGC Aparato Digestivo  
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

## MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GENÉTICA HUMANA (AEGH):

### **Dr. José Luis Soto Martínez**

Unidad Genética Molecular  
Hospital General Universitario de Elche, Alicante

## SERVICIO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE LA FUNDACIÓ PUIGVERT:

### **Dra. Ana Polo Ramos**

Servicio de Reproducción Asistida  
Fundación Puigvert, Barcelona

## COORDINADORES:

### **Dr. Francesc Balaguer Prunés**

Jefe de Servicio de Gastroenterología  
Instituto Clínic de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, ICMDiM  
Hospital Clínic de Barcelona

### **Dra. Judith Balmaña Gelpi**

Responsable Programa Cáncer Familiar  
Servicio Oncología Médica, VHIO  
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

## PRESIDENTA DE AFALYNCH

### **D<sup>a</sup> María Ricart Bárcena**

Cofundadora de AFALynch

## 05 Prólogo

## 07 ¿Qué es el síndrome de Lynch?

- 09 Conceptos genéticos
- 11 Genes reparadores del ADN
- 12 Patrón de herencia: posibilidades de transmisión
- 13 ¿Qué tumores pueden estar relacionados con el síndrome de Lynch?
- 18 ¿Cuándo sospechar de un síndrome de Lynch?
- 18 Métodos diagnósticos: el estudio en la pieza tumoral y el análisis genético

## 21 La importancia de la detección precoz y la prevención en el síndrome de Lynch

- 23 Cáncer colorrectal
- 28 Cáncer ginecológico
- 30 El papel de la aspirina

## 31 Estilos de vida saludables

- 33 Dieta sana y equilibrada
- 34 Practicar ejercicio físico regularmente
- 34 Peso adecuado
- 34 Evitar hábitos tóxicos
- 34 Control del estrés

## 35 Tengo síndrome de Lynch y deseo tener descendencia: opciones

- 37 Consejo reproductivo de la pareja
- 37 ¿Qué es el diagnóstico genético preimplantacional (DGP)?
- 39 ¿Qué es la donación de óvulos?
- 39 ¿Qué es la donación de semen?
- 39 Conclusión

## 41 Ayuda psicológica

- 43 ¿Por qué puedo necesitar apoyo psicológico si yo “estoy bien”?
- 43 ¿Cómo me puede ayudar el psicólogo?
- 44 ¿Dónde y quién puede facilitarme ayuda psicológica?

## 45 Acceso al especialista

## 49 Historia de la Asociación AFALynch

## 53 Objetivos de AFALynch



## Prólogo

Este libro forma parte de la culminación de un proyecto inspirador iniciado en el año 2012. En aquel momento, un grupo de pacientes de nuestras consultas expresó un sentimiento de soledad y aislamiento asociados a su diagnóstico. Sentían una barrera levantada por una falta de comunicación y conocimiento alrededor de su condición, tanto por parte de profesionales de la sanidad como por parte del público en general. Surgió un deseo de romper esa barrera para que el paciente y el equipo médico anduvieran juntos, una apuesta para que el paciente esté bien informado y pueda participar de las decisiones que atañen a su salud.

El síndrome de Lynch es una de las formas más frecuentes de cáncer hereditario en el que las personas afectadas tienen una elevada probabilidad de desarrollar diferentes tumores (principalmente cáncer colorrectal y cáncer de útero). Existen dos puntos clave en este síndrome: por un lado, a día de hoy es poco conocido en la comunidad médica y en la sociedad en general, y con frecuencia pasa desapercibido si no se tiene un nivel de sospecha elevado. Sin embargo, por otro lado, se dispone de medidas preventivas muy efectivas que permiten evitar la aparición del cáncer o evitar sus peores consecuencias en personas con este síndrome. Por este motivo, la ausencia de diagnóstico del síndrome de Lynch tiene consecuencias a veces devastadoras para las familias de una enfermedad potencialmente evitable. En este contexto, en el año 2012, un grupo de profesionales de la Medicina y familias afectadas por el síndrome decidieron unirse con el objetivo de divulgar y concienciar a la sociedad de la existencia del síndrome. La I Jornada para familias afectadas por el síndrome de Lynch, celebrada en noviembre de 2012, fue una manifestación espontánea de todos para reclamar mayor conocimiento de este síndrome, acercarlo al público y a los profesionales, y con ello mejorar la vida de las familias con este síndrome.

Fue entonces cuando nació la primera Asociación de Familias Afectadas por el Síndrome de Lynch en nuestro país, AFALynch. Esta asociación, con las dificultades que conlleva ser el primero en abrir camino, ha significado crear un foro de apoyo

público, una fuente de información y de empatía, de formación específica, alrededor de las múltiples implicaciones derivadas de una predisposición hereditaria a desarrollar ciertos tipos de tumores, y también de concienciación social. En este camino, este libro es un paso más en este proyecto. En él han participado los principales expertos de nuestro país en el diagnóstico y manejo del síndrome de Lynch, y cuenta con el aval de las principales sociedades científicas. En él se revisa la evidencia científica más actual del síndrome, desde sus causas genéticas a las medidas preventivas de las que disponemos. Su principal objetivo es ofrecer información contrastada para que las familias con síndrome de Lynch tengan una referencia clara y concisa en la que resolver sus dudas. Esperemos que os guste.

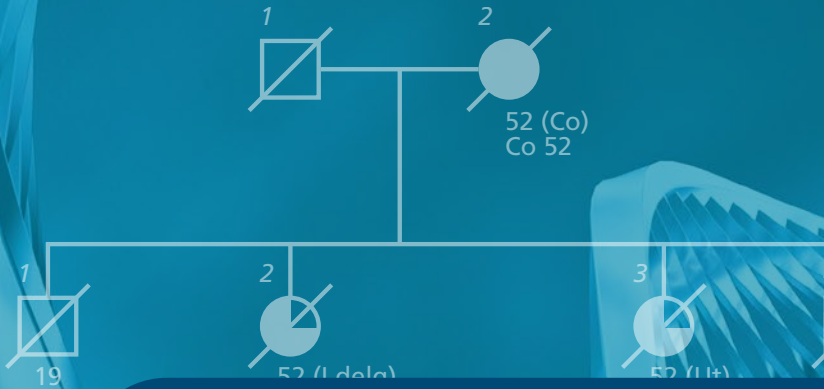
**Dr. Francesc Balaguer Prunés**

Jefe de Servicio de Gastroenterología  
Instituto Clínic de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, ICMDiM  
Hospital Clínic de Barcelona

**Dra. Judith Balmaña Gelpi**

Responsable Programa Cáncer Familiar  
Servicio Oncología Médica, VHIO  
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona





## ¿Qué es el síndrome de Lynch?



- 09 Conceptos genéticos
- 11 Genes reparadores del ADN
- 12 Patrón de herencia: posibilidades de transmisión
- 13 ¿Qué tumores pueden estar relacionados con el síndrome de Lynch?
- 18 ¿Cuándo sospechar de un síndrome de Lynch?
- 18 Métodos diagnósticos: el estudio en la pieza tumoral y el análisis genético

## Conceptos genéticos

### Estructura del cuerpo humano: sistemas, aparatos, órganos, tejidos y células

El cuerpo humano se organiza en sistemas y aparatos que se hallan interconectados estructural y funcionalmente en armonía (sistema nervioso, sistema cardiovascular, sistema inmunitario, aparato respiratorio, aparato urogenital, aparato digestivo...). Los sistemas y aparatos están formados por diferentes órganos (cerebro, corazón, pulmones, riñones, endometrio, ovario, testículos, estómago, hígado, páncreas, colon...). Cada órgano está compuesto por diferentes tejidos (piel, hueso, músculo, nervios, sangre...) y cada tejido por células muy especializadas con una forma y función definidas.

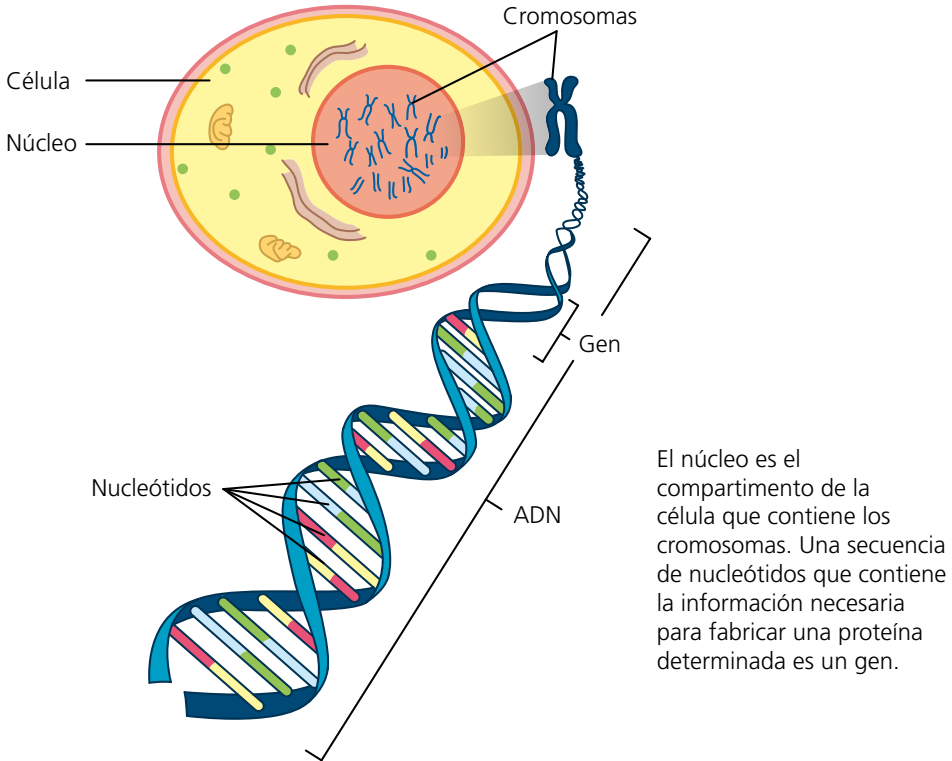
Un individuo adulto está constituido por más de diez billones de células ( $10^{13}$ ), de las cuales cada día mueren unos 440 millones, que son repuestas por división celular.

### ADN, genes y cromosomas

Cada célula contiene dentro de su núcleo el ADN (ácido desoxirribonucleico) (figura 1). El ADN es como el libro de instrucciones de la célula. Más bien una gran enciclopedia a la que llamamos genoma y que se organiza en 46 tomos, que vendrían a ser los cromosomas. La mitad de los cromosomas (23) ha sido heredada del padre y la otra mitad (23) de la madre. Decimos, por lo tanto, que tenemos 23 pares de cromosomas. Siguiendo el símil de la enciclopedia, en cada uno de estos tomos (cromosomas) hay un número determinado de capítulos o temas que contienen información precisa para construir una pieza importante para el perfecto funcionamiento de la célula. Cada capítulo o tema sería un gen y esas piezas que se construyen a partir de la información del gen son las proteínas. El genoma humano tiene unos 20.500 genes. Los genes son, por lo tanto, fragmentos de ADN, y este no es otra cosa que una secuencia de nucleótidos en forma de doble cadena. Vendría a ser como la sucesión de letras que componen el capítulo o tema.

Cada uno de nuestros hijos heredará de nosotros la mitad de nuestros cromosomas (y por tanto, los genes que contienen) y la otra mitad la heredará de nuestra pareja, y así sucesivamente, generación tras generación.

**Figura 1. Esquema de la estructura de una célula, cromosoma y ADN**



### División celular, replicación del ADN, mecanismos de reparación del ADN y mutaciones

Las células de la mayoría de los tejidos se renuevan constantemente, como hemos comentado con anterioridad. Esta renovación se produce por un proceso donde una célula se divide para dar lugar a dos células hijas idénticas (división celular o mitosis). Por tanto, cada vez que una célula se divide se debe de hacer una copia del genoma completo para proveer de un genoma a cada una de las dos células hijas (replicación del ADN). Esto significa que los 23 pares de cromosomas, que contienen en total unos 3.300 millones de letras (nucleótidos), deben replicarse fielmente, sin cometer errores.

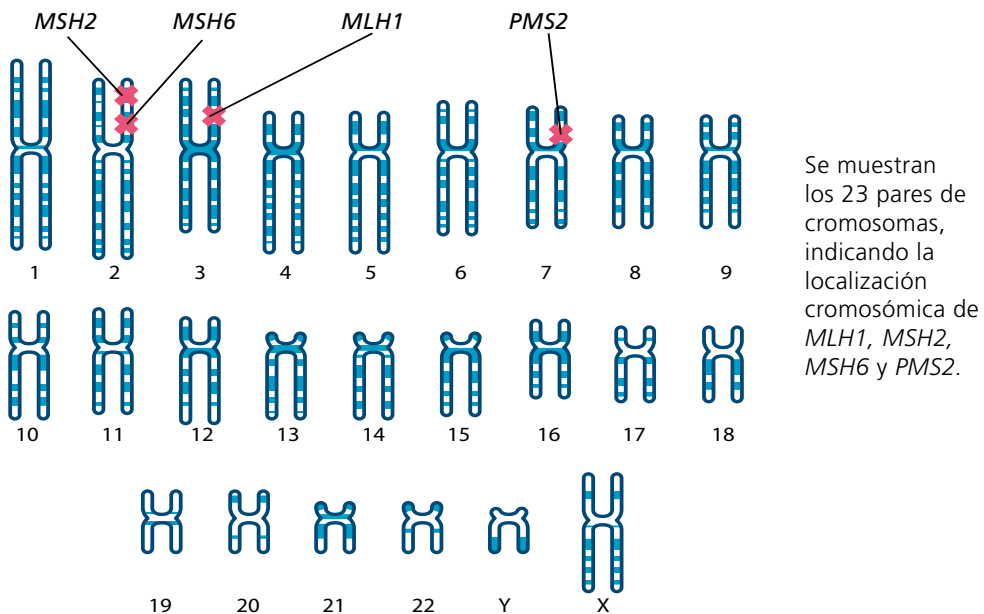
Cada error que se comete al replicar el genoma es una mutación que puede pasar a las células hijas si no se corrige. La célula tiene mecanismos de reparación del ADN que

permiten corregir estos errores, por lo que si el sistema de reparación funciona bien, el proceso de replicación del ADN y división celular se produce de forma correcta. El problema puede surgir cuando el mecanismo de reparación de errores en el ADN no funciona bien y no corrige todos los errores. En tal caso, los errores no corregidos (mutaciones) pasarían a las células hijas. La gran mayoría de esas mutaciones no tienen ninguna repercusión; solamente pueden tener un efecto dañino para la salud (patogénico) cuando determinadas de estas mutaciones afectan a genes especialmente importantes para el funcionamiento de la célula. Cuando esto ocurre, las mutaciones pueden dar lugar a la generación de un tumor.

## Genes reparadores del ADN

En el proceso de reparación de los errores que se producen durante la replicación del ADN participan principalmente cuatro proteínas, llamadas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Estas proteínas se fabrican a partir de los genes del mismo nombre: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* (figura 2). Cuando uno de estos genes presenta una mutación, la proteína que genera no funciona correctamente y puede dejar errores sin corregir, lo que significa una acumulación de mutaciones que se irán incrementando tras sucesivas divisiones y que pueden dar lugar a un cáncer. Recientemente se han descrito que mutaciones en el gen *EPCAM*, localizado muy cerca en el genoma del gen *MSH2*, pueden ser la causa del síndrome de Lynch en un pequeño porcentaje de casos.

Figura 2. Localización en el genoma de los genes del síndrome de Lynch

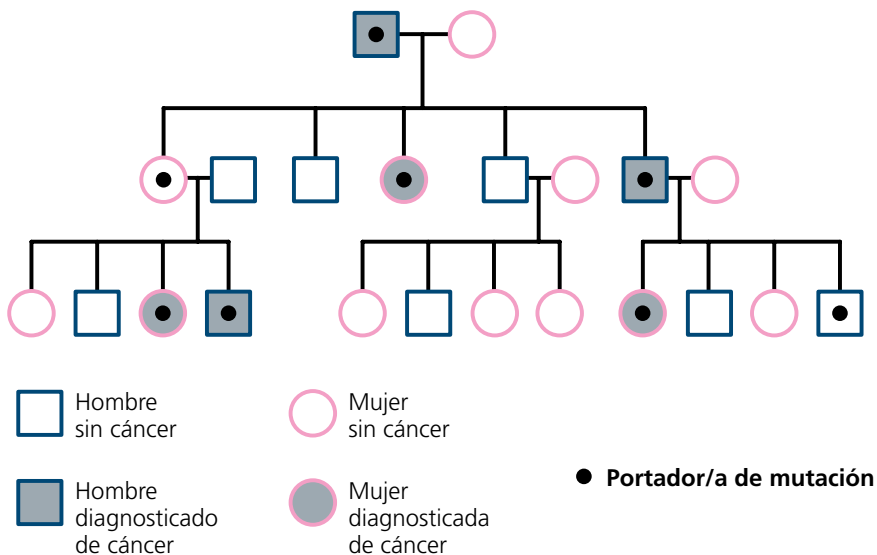


## Patrón de herencia: posibilidades de transmisión

Las personas que tienen una mutación en alguno de los genes reparadores: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* tienen síndrome de Lynch. Estas personas, al tener la maquinaria de reparación alterada en todas las células de su cuerpo, tienen más probabilidades de desarrollar tumores debido a la acumulación de mutaciones en la división celular.

La mutación presente en una persona ha sido heredada de uno de sus progenitores (padre o madre). El padre o madre portador de la mutación también la heredó de sus progenitores y así sucesivamente, generación tras generación, desde que se originó la mutación hasta llegar a la actualidad (figura 3). En raras ocasiones la mutación ocurre *de novo*, que significa que ocurre en una persona cuyos progenitores no tienen la mutación y, por tanto, ocurriría por primera vez en el individuo.

Figura 3. Árbol genealógico de una familia con síndrome de Lynch



Tanto hombres como mujeres pueden ser portadores de una mutación y desarrollar cáncer. Normalmente, en todas las generaciones suelen encontrarse personas que tienen la mutación, que heredaron de su padre o de su madre y pueden transmitir a sus hijos con una probabilidad del 50%. Las personas que presentan una mutación tienen una elevada probabilidad de desarrollar cáncer, por lo que se les aconseja unas medidas preventivas reductoras de riesgo.

Una persona con una mutación en uno de los genes del síndrome de Lynch puede transmitirla a su descendencia (hijos e hijas por igual). La probabilidad de heredar la mutación de los padres y transmitirla a los hijos es del 50%. Esto significaría que, por azar, la mitad de los hijos e hijas de una persona con la mutación podría haber

heredado la mutación y, por tanto, presentar las mismas probabilidades de desarrollar cáncer. El tipo de herencia que presenta esta condición genética se denomina autosómica (que significa que afecta a hombres y mujeres por igual) y dominante (que significa que la probabilidad de transmisión es del 50%), que viene a describir en términos técnicos lo que acabamos de comentar.

No todas las personas que tienen mutación van a tener cáncer; por ello decimos que el síndrome de Lynch tiene una penetrancia incompleta. El riesgo de padecer cáncer es alto, aunque muy variable y va a depender de muchos factores, como del gen mutado, el tipo de mutación, la dieta, los hábitos de vida, etc. Además, el síndrome de Lynch puede dar lugar a diferentes tipos de tumores. Los tumores más frecuentes son el cáncer colorrectal y el cáncer de endometrio (útero). Otros tumores que pueden aparecer con mucha menor frecuencia son de ovario, estómago, páncreas, vías biliares, intestino delgado, tracto urinario, cerebro y adenomas sebáceos. A esta diversidad de tumores en distintas localizaciones a las que puede dar lugar el síndrome de Lynch es a lo que llamamos expresividad variable.

## ¿Qué tumores pueden estar relacionados con el síndrome de Lynch?

Como se ha comentado, las mutaciones en el sistema reparador del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*) son las responsables del síndrome de Lynch, y la falta de función del sistema reparador del ADN resulta en una acumulación de mutaciones en diversos tejidos que origina una mayor predisposición a desarrollar tumores. De ellos, el más frecuente es el cáncer colorrectal, que puede aparecer hasta en el 80% de los portadores de mutaciones responsables del síndrome.

Sin embargo, el síndrome de Lynch se asocia también a la aparición de tumores extracolónicos; el cáncer de endometrio (tejido que reviste el interior del útero) es el segundo en frecuencia y aparece entre el 30 y el 70% de las mujeres portadoras de una mutación. Con menor frecuencia (< 10%) están descritos tumores de ovario, estómago, urotelio renal, intestino delgado, tumores hepatobiliares y del sistema nervioso central y tumores cutáneos (adenomas y carcinomas de glándulas sebáceas y queratoacantomas).

La frecuencia de aparición de tumores extracolónicos se ha relacionado en diversos estudios con la localización de la mutación en un gen concreto del sistema reparador (tabla 1). Así, por ejemplo, las mujeres portadoras de una mutación en el gen *MSH6* tienen mayor probabilidad de desarrollar tumores de endometrio que las mujeres portadoras de mutación en otros genes, mientras que los portadores de mutaciones en *MSH2* tienen mayor probabilidad de tumores extracolónicos, como son los tumores de vías urinarias, entre otros, y las personas portadoras de mutación en el gen *MLH1* tienen mayoritariamente un riesgo elevado de cáncer colorrectal y de endometrio.



Tabla 1. Riesgo de tumores en función del gen mutado en el síndrome de Lynch

TUMOR	MLH1		MSH2		MSH6		PMS2		Del-EPCAM	EPCAM-MSH2
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer		
Cáncer colorrectal	27-74%	22-53%	27-74%	22-53%	22%	10%	20%	15%	75%	75%
Endometrio	–	14-54%	–	14-54%	–	17-71%	15%		12%	40%
Ovario	–	6%	–	12%	–	?	?		12%	75%
Tracto urinario	2,1%	0,4%	20%	9%	?		?		9-20%	40%
Estómago	0,2-13%									
Intestino delgado	0,4-12%									
Páncreas/vésicula biliar	0,4-4%									
Tumor cerebral	1-4%									
Glándulas sebáceas	1-9%									

Recientemente se ha descrito que la probabilidad de cáncer de endometrio en las mujeres portadoras de mutaciones en *EPCAM* es menor que en portadoras de mutaciones en *MSH2* o *MSH6*.

Por otro lado, la gran variabilidad que se observa entre distintas familias y dentro del seno de una misma familia se atribuye a la existencia de otras variantes genéticas que pueden modificar esta probabilidad (llamados genes modificadores), y también la influencia del ambiente (tabaco, alcohol) y el estilo de vida (por ejemplo, el tipo de dieta o el sobrepeso/obesidad).

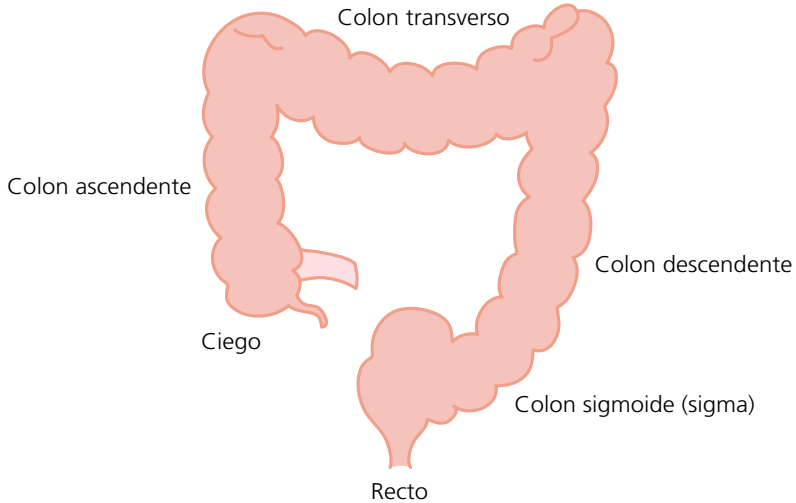
### Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es el tumor más frecuente en el síndrome de Lynch (puede aparecer hasta en el 80% de los portadores de mutaciones, aunque, como se ha comentado, depende del gen que está mutado). Este tumor proviene de las células que recubren el colon y el recto, llamados colonocitos, y la lesión precursora del cáncer se conoce como pólipo adenomatoso o adenoma. El cáncer colorrectal que aparece en el síndrome de Lynch tiene unas características peculiares que lo diferencian del cáncer colorrectal que ocurre en la población general:



1. Se localiza con más frecuencia en el llamado colon proximal, que incluye el ciego, colon ascendente y colon transverso (figura 4).

**Figura 4. Representación esquemática de los diferentes segmentos del colon**



2. A diferencia de lo que ocurre en la población general, en la que los pólipos suelen tener una morfología similar a un champiñón, en las personas con síndrome de Lynch los pólipos tienen con más frecuencia una forma plana y, por tanto, son más difíciles de detectar por colonoscopia.
3. El proceso de malignización de un adenoma en el síndrome de Lynch es más rápido que en la población general (puede ocurrir en menos de 3 años).
4. Existe una probabilidad elevada de desarrollar más de un cáncer colorrectal (llamado sincrónico, si aparecen dos a la vez, o metacrónico, si aparecen en diferentes tiempos). Este hecho será importante tenerlo en cuenta a la hora de decidir el tipo de intervención quirúrgica en el caso de que aparezca un cáncer colorrectal, dado que en personas jóvenes la extirpación de todo el colon puede prevenir la aparición de segundos tumores a lo largo de la vida.
5. El pronóstico, es decir, las probabilidades de curación son mejores que el cáncer colorrectal de la población general.
6. El tratamiento con quimioterapia basado en 5-fluorouracilo en pacientes con síndrome de Lynch con un cáncer colorrectal en estadio II (sin afectación de los ganglios linfáticos de drenaje del colon) ha demostrado no ser beneficioso. En cambio, en pacientes con afectación de los ganglios linfáticos, la actitud terapéutica debe ser similar a la población no portadora de mutación.

7. Es un tumor prevenible. La realización de colonoscopias cada 1-2 años desde los 20-25 años para la detección y extirpación de adenomas ha demostrado ser muy efectiva para disminuir la mortalidad por cáncer colorrectal en personas con síndrome de Lynch.

### Cáncer de endometrio y ovario

El carcinoma de endometrio es el cáncer más frecuente después del de colon en las mujeres con síndrome de Lynch, con una probabilidad entre 6 y 40 veces la de la población general, según los estudios, y ocurre a una edad media de 49 años frente a 60 años en población general.

Hoy en día no está del todo establecido si el programa de detección precoz de estos tumores es eficaz. Varios estudios muestran que la realización de aspirados endometriales aumenta la tasa de detección de lesiones preneoplásicas endometriales, o sea, que preceden a la aparición del cáncer, pero no se ha podido demostrar firmemente que el seguimiento consiga detectar los tumores en estadios más favorables, es decir, iniciales o precoces, que el diagnóstico sintomático, por lo que hay que tener en cuenta las ventajas e inconvenientes de este seguimiento con las mujeres portadoras.

La probabilidad del cáncer de ovario en las mujeres con síndrome de Lynch oscila aproximadamente entre el 4 y el 5,5%. Ningún estudio ha demostrado la eficacia del seguimiento en la detección precoz del cáncer de ovario.

La única estrategia que ha demostrado ser efectiva en la reducción del cáncer de endometrio y ovario en el síndrome de Lynch es la cirugía profiláctica con histerectomía y doble anexectomía (extirpación quirúrgica de útero y ovarios). Esta intervención debería plantearse a partir de los 40 años, cuando aparecen la mayoría de estos tumores en las pacientes con síndrome de Lynch, y en las mujeres que hayan finalizado su etapa fértil.

### Cáncer de vías urinarias

El cáncer de vías urinarias se ha descrito en un 0,2 a un 25% de personas con síndrome de Lynch, con una probabilidad mayor en hombres con mutación en *MSH2*. Este tumor incluye el carcinoma de células de transición del uréter, pelvis renal y vejiga urinaria. La forma de presentación más frecuente es la presencia de sangre en la orina. En la actualidad no existe evidencia sobre el beneficio de ninguna técnica para la detección precoz de estos tumores. Pese a que algunos expertos consideran que debería realizarse un análisis de orina anual a partir de los 30-35 años, no existe consenso en la necesidad de realizar esta prueba (tabla 2).

**Tabla 2. Recomendaciones de seguimiento/detección precoz de los principales tumores del síndrome de Lynch**

TUMOR	Prueba diagnóstica	Edad de inicio	Frecuencia
<b>Cáncer colorrectal</b>	Colonoscopia.	20-25* años	1-2 años
<b>Endometrio/ ovario</b>	Examen pélvico + ecografía vaginal + legrado/biopsia endometrial	30-35 años	Anual
<b>Gástrico</b>	Individualizar: • Gastroscoopia • Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	30-35 años	2-3 años
<b>Tracto urinario</b>	Individualizar: • Análisis de orina ± ecografía de vías urinarias	30-35 años	Anual
<b>Otros tumores</b>	No recomendado/individualizar en función de la historia familiar	–	–
<b>Próstata</b>	Mismas recomendaciones que en la población general	–	–
<b>Mama</b>	Mismas recomendaciones que en la población general	–	–

\* Si el caso de cáncer colorrectal más joven en la familia se hubiera diagnosticado antes de los 25 años, iniciar 2-5 años antes.

### Cáncer de estómago (gástrico)

La probabilidad de desarrollar cáncer gástrico en las personas con síndrome de Lynch es de alrededor del 5%. La mayoría de veces estos tumores son de tipo intestinal, un tipo de tumor relacionado con la infección por una bacteria llamada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). No existe consenso sobre la mejor estrategia para prevenir este tumor ni en qué personas recomendarlo. Hay expertos que consideran que en casos de historia familiar de cáncer gástrico debería realizarse una gastroscopia a los 30-35 años, determinando si existe infección por *H. pylori* y, si es el caso, erradicar la bacteria con medicación. Posteriormente debería realizarse una gastroscopia cada 2-3 años en función de los hallazgos. Sin embargo, otros expertos opinan que es suficiente con investigar la infección por *H. pylori* y erradicarla si está presente en portadores (tabla 2).

### Otros tumores asociados al síndrome de Lynch

Se ha descrito una probabilidad del 1 al 4% de carcinoma de intestino delgado, del 2 al 4% de tumores cerebrales, y algunos estudios han descrito una probabilidad aumentada de tumores de páncreas y de vías biliares, de mama y de próstata. No

se recomienda ningún seguimiento especial para detección de estos tumores en el síndrome de Lynch. Se recomienda a los/las portadores/as de una mutación del síndrome de Lynch que participen en los programas de prevención para población general de mama y próstata (tabla 2).

## ¿Cuándo sospechar de un síndrome de Lynch?

El síndrome de Lynch puede sospecharse clínicamente ante un diagnóstico de cáncer colorrectal o endometrio antes de los 50 años, así como ante la presencia de varios familiares en una misma rama (materna o paterna) diagnosticados de algún tumor asociado al síndrome de Lynch, especialmente si alguno es a una edad joven. A veces la historia familiar no es informativa porque es pequeña, o se desconocen los antecedentes, o bien los familiares fallecieron a edades jóvenes por otros motivos. Por lo tanto, la historia familiar tiene sus limitaciones. Por este motivo, las sociedades científicas recomiendan la realización de estudios en pieza tumoral (inmunohistoquímica para las proteínas MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 y/o inestabilidad de microsatélites) en todos los pacientes con cáncer colorrectal, independientemente de la historia familiar.

Desde un punto de vista de anatomía patológica, la presencia de un cáncer colorrectal con infiltración linfocítica peritumoral también despierta la sospecha de una alteración en los genes de reparación del ADN (puede ser hereditaria o no).

## Métodos diagnósticos: el estudio en la pieza tumoral y el análisis genético

Una vez que existe la sospecha de la presencia de un síndrome de Lynch por la historia médica personal y/o familiar es necesario confirmar la sospecha y el diagnóstico mediante estudios en el tumor de uno de los familiares afectados y estudios en sangre. Estos estudios consisten en pruebas médicas que analizan genes o proteínas en los tejidos para identificar una mutación que se considera responsable del síndrome.

### TIPOS DE ESTUDIOS EN EL SÍNDROME DE LYNCH

#### Análisis en el tumor

- Se realizan habitualmente en una muestra de tumor de colon, aunque en ocasiones se puede utilizar otro tumor.
- Estos análisis se denominan “inestabilidad de microsatélites” e “inmunohistoquímica”:

- **Inestabilidad de microsatélites:** los tumores del síndrome de Lynch tienen unas características particulares en ciertas partes del ADN llamados microsatélites, que corresponden a repeticiones sucesivas de un mismo grupo de letras (por ejemplo CACACACACACAC...). Con frecuencia aparecen errores en el número de repeticiones y se observa una variación en el número de repeticiones entre las diferentes células (es lo que se llama inestabilidad de microsatélites). Cuando el sistema reparador del ADN funciona, mantiene un número similar de una célula a otra, de lo contrario el número es variable.
- **Inmunoquímica:** esta técnica consiste en la tinción del tumor para las cuatro proteínas del síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). En los tumores del síndrome de Lynch, típicamente se pierde la expresión de la proteína correspondiente al gen mutado, de modo que permite sospechar el gen causante del síndrome de Lynch y dirigir el estudio genético mediante el estudio de ADN en sangre.

Cuando el tumor muestra inestabilidad de microsatélites o pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras, se ha de sospechar la posibilidad de síndrome de Lynch.

### Análisis genético de ADN

- Si el análisis del tumor y/o antecedentes personales o familiares sugieren un síndrome de Lynch, entonces se ofrece el análisis de los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*. El estudio de inmunoquímica, como se ha comentado, permite dirigir el estudio al gen sospechado.
- Generalmente, el estudio se realiza en una muestra de sangre obtenida del antebrazo (como un análisis de sangre cualquiera) o mediante una muestra de saliva.
- La secuenciación completa del gen o genes de interés busca la presencia de mutaciones en todo el gen.
- Si se encuentra una mutación, se confirma el diagnóstico de síndrome de Lynch. Además, encontrar la mutación permite que otros miembros de la familia puedan ser estudiados para conocer si tienen o no un síndrome de Lynch.
- El análisis dirigido en familiares (cuando ya hay una mutación conocida en la familia) permite individualizar el seguimiento de detección precoz de cáncer en función del resultado del estudio genético.

## Puntos clave de los estudios del síndrome de Lynch

- Iniciar el análisis genético en un familiar afecto de tumor (diagnosticado de cáncer colorrectal o cualquier otro tumor) es lo más informativo y adecuado.
- El análisis genético permite identificar quién o quiénes dentro de la familia tienen la predisposición genética a desarrollar algún tumor asociado al síndrome de Lynch y quiénes no.
- Los análisis genéticos ayudan en la toma de decisiones preventivas y terapéuticas. A los individuos portadores de la mutación se les recomienda un seguimiento específico, mientras que a los que no tengan la alteración se les recomienda el seguimiento de la población general.
- El estudio genético puede tener impacto emocional e implicaciones para el individuo y su familia.
- Se recomienda recibir asesoramiento genético antes y después de hacer el análisis.
- Con cierta frecuencia, el resultado del análisis genético es “no informativo”. Es decir, no se pueden extraer conclusiones definitivas. En esta situación, su médico le explicará las implicaciones en el seguimiento en función de otros factores de riesgo.

## Procedimiento para el análisis del ADN

1. **El paciente:** después de recibir asesoramiento genético, el individuo acude al laboratorio.
2. **Muestra:** se obtienen 5 o 10 ml de sangre para hacer el análisis, o una muestra de saliva en un colector específico.
3. **Extracción del ADN:** se rompen las células sanguíneas y se separa el ADN de los otros componentes celulares.
4. **Secuenciación:** se lee el código genético de los genes que predisponen a padecer la enfermedad.
5. **Comparación:** se compara la secuencia obtenida con la secuencia normal, en busca de mutaciones.
6. **Interpretación de los resultados:** el resultado de los análisis permite tratar al paciente con más eficacia y saber si sus familiares deben considerarse de riesgo para desarrollar la enfermedad.



**La importancia de la detección precoz y la prevención en el síndrome de Lynch**



- 23 Cáncer colorrectal
- 28 Cáncer ginecológico
- 30 El papel de la aspirina



## Cáncer colorrectal

### Colonoscopia

#### ¿Qué es una colonoscopia?

Es una prueba diagnóstica que consiste en introducir un tubo flexible con una cámara de vídeo por el ano para visualizar todo el interior del intestino grueso o colon. El tubo tiene unos mandos que el médico endoscopista dirige a la vez que introduce o retira el colonoscopio. Se explora todo el colon: desde el ano hasta el ciego. A través del tubo se insufla aire para separar las paredes del colon y así poder inspeccionarlo. Un/a enfermero/a ayudará al endoscopista a realizar la prueba: en la introducción del colonoscopio, aplicando presión en el abdomen del paciente para facilitar su avance, preparando material, etc.

#### ¿Para qué sirve?

La colonoscopia permite detectar y extraer los pólipos del colon, además de tomar muestras o aplicar otros tratamientos. La extirpación de los pólipos se denomina polipectomía. Si bien los pólipos, en general, son lesiones benignas, un pequeño porcentaje puede degenerar en cáncer de colon. De este modo, la extirpación de pólipos se asocia a la prevención de cáncer colorrectal. La polipectomía se realiza mediante unos instrumentos que se pasan por el canal de trabajo del endoscopio y que enlazan el pólipo y lo cortan. Posteriormente el pólipo se recupera y se envía para su análisis al Servicio de Anatomía Patológica.

#### ¿En qué condiciones se hace?

Las personas que se van a hacer una colonoscopia deben acudir en ayunas y tras haber tomado un laxante potente para limpiar el colon. Para realizar la prueba deben estar vestidos únicamente con una bata abierta por detrás (sin ropa interior) de cintura para abajo y tumbados de lado o boca arriba. Un/a enfermero/a canalizará una vía en un brazo para tener acceso a una vena y poder administrar la medicación. Antes de empezar la prueba, el médico hará un tacto rectal y aplicará una pomada lubricante en el ano.

## ¿Es dolorosa?

Esta prueba produce molestias variables dependiendo de cada paciente, desde un leve malestar hasta dolor. El equipo que le atenderá se ocupará de que el paciente esté confortable, administrando medicación sedante y analgésica a través de la vía intravenosa. Es posible que durante la prueba esté dormido y no recuerde nada después de que se haya realizado.

## ¿Por qué tengo que tomar el laxante?

Es de vital importancia limpiar bien el colon de heces para poder inspeccionar sus paredes. De lo contrario, el endoscopista podría dejar de ver (y por tanto de extirpar) posibles pólipos escondidos bajo los restos fecales. Este hecho es de especial importancia en las personas con síndrome de Lynch, dado que, como se ha comentado, los pólipos tienden a ser más planos y difíciles de visualizar. Por este motivo merece la pena hacer un esfuerzo para conseguir que justo antes de la colonoscopia las heces sean como el agua clara. Para ello se debe hacer una dieta sin fibra al menos 2 días antes de la prueba, además de tomar el preparado de solución evacuable según las instrucciones que se proporcionan en cada centro. Durante la colonoscopia el endoscopista puede aspirar las heces líquidas para visualizar la mucosa oculta, pero no los restos sólidos o vegetales.

## ¿La colonoscopia tiene algún riesgo?

Como en toda prueba diagnóstica existen complicaciones, pero son muy infrecuentes y en general de poca gravedad. Rara vez ponen en peligro la vida de los pacientes. Pueden estar relacionadas con la técnica o con la sedación. De entre las primeras cabe resaltar la hemorragia (0,3-6,1% polipectomías) y la perforación del colon (0,1-0,2 por 1.000 pacientes). Ambas son más frecuentes tras la extirpación de los pólipos, especialmente si son grandes. Los casos leves (la mayoría) se solucionarán durante la endoscopia y los graves requerirán una intervención quirúrgica e ingreso hospitalario. En el síndrome de Lynch las ventajas de la colonoscopia superan ampliamente los inconvenientes.

## ¿La colonoscopia es igual para los pacientes con síndrome de Lynch?

Si existe la sospecha o el diagnóstico de este síndrome, el endoscopista inspeccionará con especial cuidado toda la mucosa, repliegues y ángulos, ya que los pólipos en esta enfermedad tienden a ser planos y, por tanto, fáciles de confundir con la mucosa de alrededor. Es posible que se empleen técnicas auxiliares que hagan destacar los pólipos, como la cromoendoscopia convencional (aplicación de un colorante azul en la superficie del colon) o virtual (aplicación de filtros de luz o tratamiento de la imagen: NBI, FICE, iScan, etc.).

## ¿Qué notaré después de la colonoscopia?

Inmediatamente después el abdomen estará hinchado debido al gas que se ha insuflado durante la prueba. Es posible que aparezcan dolores cólicos o retortijones, que se aliviarán al ventosear. Se debe favorecer la salida de los gases cambiando de posición en la cama o paseando. En ocasiones puede salir algo de líquido, además de gas. Si se ha empleado cromoendoscopia, este líquido será azul. Si se ha extraído algún pólipo cerca del ano, se pueden observar escasos restos de sangre.

## Cáncer colorrectal. Cirugía

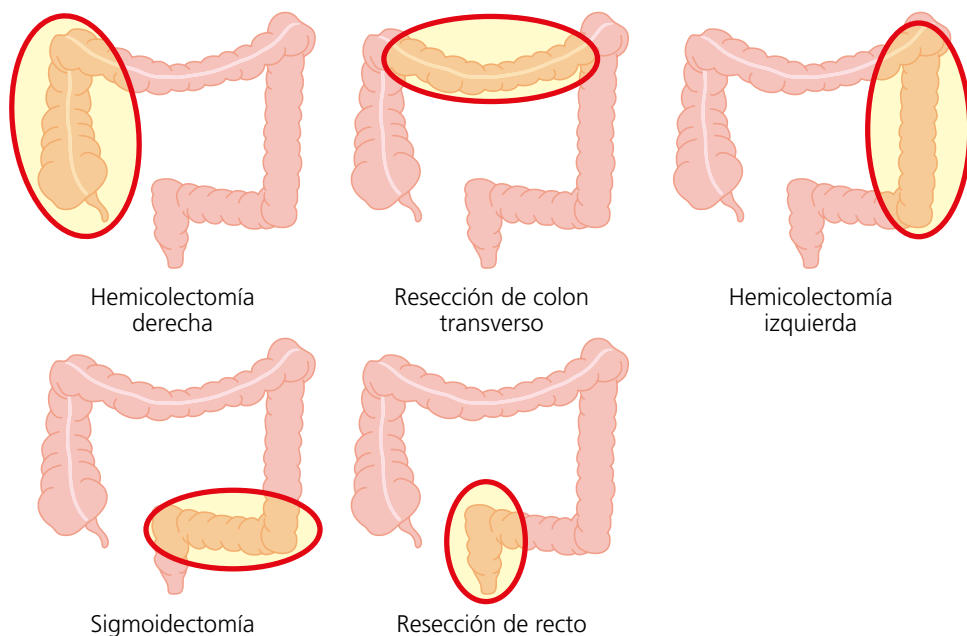
Actualmente no existe evidencia científica para realizar colectomías (extirpación del colon) preventivas en pacientes con síndrome de Lynch. Por tanto, la cirugía se realiza generalmente cuando existe un pólipo irreseccable o bien cuando ha aparecido un cáncer colorrectal.

### TIPOS DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

En un paciente con indicación de cirugía se pueden realizar diferentes tipos de resecciones:

- 1. Resección segmentaria** (hemicolectomía derecha, resección de colon transverso, hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía o resección de recto) (figura 5).

Figura 5. Resección segmentaria



Se trata de resecar la parte del colon o recto donde se encuentra la lesión y se realiza una reconstrucción del tránsito (anastomosis). Es la más sencilla técnicamente y con bajo índice de complicaciones, pero precisa la realización de controles periódicos con colonoscopias del colon no extirpado, ya que existe riesgo de tener un segundo cáncer o pólipo colorrectal.

2. **Colectomía total.** Consiste en la resección de todo el colon, respetando el recto, y la realización de una anastomosis entre el intestino delgado y el recto.

Es una técnica más compleja y más agresiva que la resección segmentaria. Se tienen que realizar controles posteriores del recto, aunque el riesgo de tener un cáncer de recto es bajo.

Estaría indicada en pacientes con síndrome de Lynch que tengan más de una lesión en el colon, con el recto sin lesiones y en aquellos pacientes jóvenes (< 65 años), por la elevada probabilidad de presentar una segunda neoplasia de colon.

3. **Proctocolectomía total con reservorio.** Consiste en resecar todo el colon y el recto y reconstruir el tránsito con un reservorio de intestino delgado anastomosado cerca del margen anal.

Es la técnica más compleja, más agresiva, con mayor índice de complicaciones, de fallos de la sutura y, por consiguiente, mayor probabilidad de un estoma (o sea, exteriorizar el intestino a la piel). Tiene más alteraciones fisiológicas en cuanto al número y consistencia de las deposiciones.

Las principales ventajas son que la aparición de un nuevo cáncer colorrectal es nula y no hay que realizar colonoscopias de control.

Se debe de realizar cuando existe una lesión en el colon y otra en el recto de forma sincrónica.

## CÓMO ELEGIR EL TIPO DE RESECCIÓN

La elección del tipo de resección de colon y/o recto va a depender de varios factores:

- **Lesión:**
  - **Única o múltiple.** Si es única, se puede realizar una resección segmentaria, mientras que si hay más pólipos o tumores en el colon o recto de forma sincrónica, es preferible realizar una colectomía total (si el recto está sano) o proctocolectomía (si una de las lesiones está en el recto).
  - **Localización en el colon o recto.** Es importante conocer la localización del tumor, ya que la cirugía del recto es más compleja.

- **Posible afectación esfinteriana.** Si el tumor se localiza en el recto, hay que conocer si hay o no afectación del esfínter anal, ya que esta última situación conlleva la realización de una resección de recto con colostomía definitiva.
- **Paciente:**
  - **Edad, enfermedades asociadas y esperanza de vida.** En pacientes mayores o con menor esperanza de vida en los que la aparición de un tumor metacrónico es baja, es preferible realizar resecciones segmentarias, que tienen menor índice de complicaciones.
  - **Capacidad para realizar colonoscopias periódicas y seguimiento estricto.** Un paciente con síndrome de Lynch debe ser sometido a colonoscopias de control por el riesgo de la aparición de nuevos tumores. Si no se pueden realizar estas endoscopias es preferible realizar una cirugía más extensa.
  - **Preferencias del paciente,** una vez informado de los riesgos y beneficios de cada opción terapéutica.
- **Consideraciones de la calidad de vida tras cada tipo de cirugía:** se debe considerar que las cirugías con más extirpación de colon y/o recto pueden dar lugar a mayor número de deposiciones y de menor consistencia. Esto se debe de tener en cuenta a la hora de elegir la técnica quirúrgica.
- **Riesgo de desarrollar un segundo cáncer colorrectal:** los pacientes con síndrome de Lynch que han tenido un cáncer de colon o recto tienen un riesgo aumentado de tener un nuevo cáncer colorrectal, que oscila entre un 16 a un 40% a los 10 años. Por ello, la colectomía es una opción en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal a edad joven.

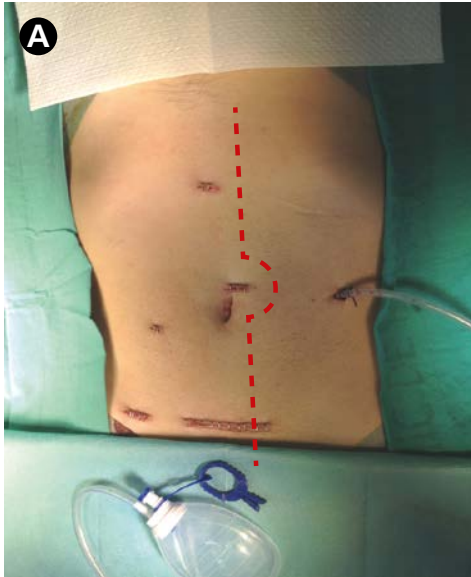
## DIFERENTES MODALIDADES QUIRÚRGICAS: CIRUGÍA ABIERTA O LAPAROSCÓPICA

En cirugía abierta colorrectal se realiza una incisión grande en el centro del abdomen, exponiendo la cavidad abdominal al exterior durante la cirugía.

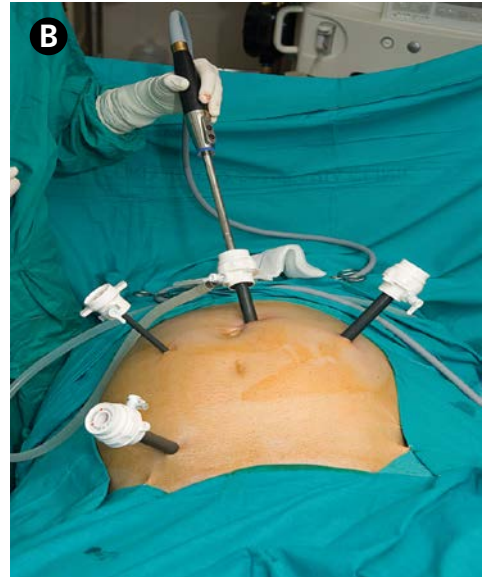
La laparoscopia es una técnica mínimamente invasiva que permite realizar la cirugía a través de pequeñas incisiones en la pared abdominal por donde se introduce una óptica que magnifica la visión y los instrumentos quirúrgicos con los que se realiza la resección (figura 6). Desde hace años se sabe que es una técnica factible y segura en el cáncer colorrectal. Sus principales ventajas es que minimiza el traumatismo quirúrgico, el paciente tiene menos dolor en el posoperatorio, recupera antes el movimiento intestinal, el inicio de la dieta es más precoz, la estancia hospitalaria es menor, produce menos adherencias que la cirugía abierta (menos episodios de

suboclusión intestinal posteriormente) y mejores resultados estéticos. El principal inconveniente de la cirugía laparoscópica colorrectal es que es una técnica compleja que debe de ser realizada por cirujanos expertos en cirugía colorrectal y en cirugía laparoscópica avanzada.

Figura 6. Laparoscopia



**A.** La línea roja muestra la incisión necesaria para una colectomía total abierta.



**B.** Colocación de trócares por donde se introducen los instrumentos y la óptica en una sigmoidectomía laparoscópica.

## Cáncer ginecológico

### ¿Cuál es la probabilidad que tiene una mujer afecta de síndrome de Lynch de padecer un cáncer ginecológico?

El cáncer de endometrio ha sido identificado como el tumor extracolónico más frecuente en familias con síndrome de Lynch. De hecho, en más del 50% de las mujeres que padecen este síndrome el cáncer de endometrio es el primer tumor que se diagnostica, antes que el cáncer colorrectal. El riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer de endometrio en la población general es del 3%, frente a un riesgo del 30-71% en aquellas mujeres diagnosticadas de síndrome de Lynch.

En familias diagnosticadas de síndrome de Lynch, la mediana de edad al diagnóstico de cáncer de endometrio es de 46 a 54 años, comparado con la mediana de edad de 60 años en la población general.

La mayoría de los tumores de endometrio asociados al síndrome de Lynch son diagnosticados en estadios precoces, con un pronóstico favorable y una supervivencia global a 5 años similar al cáncer de endometrio esporádico (88% versus 82%).

El cáncer de ovario también forma parte del síndrome de Lynch. El riesgo acumulado a lo largo de la vida de padecer cáncer de ovario está en torno al 4-24% a los 70 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 42 años.

El cáncer de cuello de útero o cérvix no pertenece al conjunto de tumores asociados al síndrome de Lynch.

### ¿Cómo se diagnostica el síndrome de Lynch en mujeres con un cáncer de endometrio y/o cáncer de ovario?

Se puede realizar un estudio de inestabilidad de microsatélites y/o inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras del ADN en las pacientes diagnosticada de cáncer de endometrio antes de los 60 años, independientemente de su historia familiar, o en los casos con historia familiar sugestiva de síndrome de Lynch.

El cáncer de ovario también es un tumor asociado a mutaciones en *BRCA1/2*, por lo que es importante que su facultativo especialista realice un diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

### ¿Cómo es el seguimiento ginecológico de mujeres con síndrome de Lynch?

La sintomatología del cáncer ginecológico es bastante inespecífica. Es recomendable consultar con su médico de referencia ante cualquier sangrado vaginal anormal (sangrado entre periodos, periodos muy abundantes y prolongados) o cualquier sangrado vaginal posmenopausia. Su médico decidirá si debe realizar una biopsia del endometrio.

En relación con el cáncer de ovario, no hay signos específicos que alerten de manera temprana de la presencia de esta enfermedad. Consulte con su médico o ginecólogo si nota signos de distensión o inflamación del abdomen, dolor en la pelvis o en el abdomen, dificultad para ingerir alimentos o sensación precoz de plenitud al comer, síntomas urinarios, como urgencia (sensación constante de tener que orinar) o frecuencia (tener que orinar a menudo). Sin embargo, debe saber que estos síntomas también pueden ser causados por enfermedades benignas (no oncológicas) que no tienen relación con ningún cáncer.

En relación con el seguimiento, actualmente no hay evidencia científica suficiente que avale claramente su utilidad en mujeres con síndrome de Lynch. Se suele recomendar un seguimiento ginecológico que consiste en exploración ginecológica, ecografía transvaginal, determinación del marcador tumoral Ca 125 y biopsia/asp-

rado endometrial. El seguimiento se realizará anualmente, iniciándose a los 30-35 años o 5-10 años antes de la edad del familiar más joven diagnosticado de cáncer.

Asimismo, su médico responsable le informará de los beneficios y riesgos de la cirugía ginecológica reductora de riesgo (consistente en la histerectomía y doble anexectomía –extirpar los ovarios–) en aquellas mujeres que ya hayan satisfecho su deseo gestacional.

## El papel de la aspirina

Existe evidencia científica robusta que sugiere que la aspirina tiene un efecto preventivo sobre la aparición de cáncer colorrectal. Asimismo, existe evidencia de que la aspirina puede tener un efecto protector sobre tumores en otros órganos. Sin embargo, en el síndrome de Lynch específicamente tan solo disponemos de un estudio aleatorizado y controlado (CAPP2) que comparó la administración de aspirina a dosis de 600 mg/día con placebo. La primera publicación de este estudio describió que la administración de aspirina hasta 4 años no tuvo un efecto en la prevención de la aparición de un cáncer colorrectal (incidencia) ni en la mortalidad por este tumor. Sin embargo, un análisis con un seguimiento más prolongado demostró que los pacientes que tomaron aspirina durante al menos 2 años presentaron una disminución en la incidencia de cáncer colorrectal de forma significativa. El estudio también sugirió que la aspirina se asocia a una disminución de la incidencia de otros tumores del síndrome de Lynch.

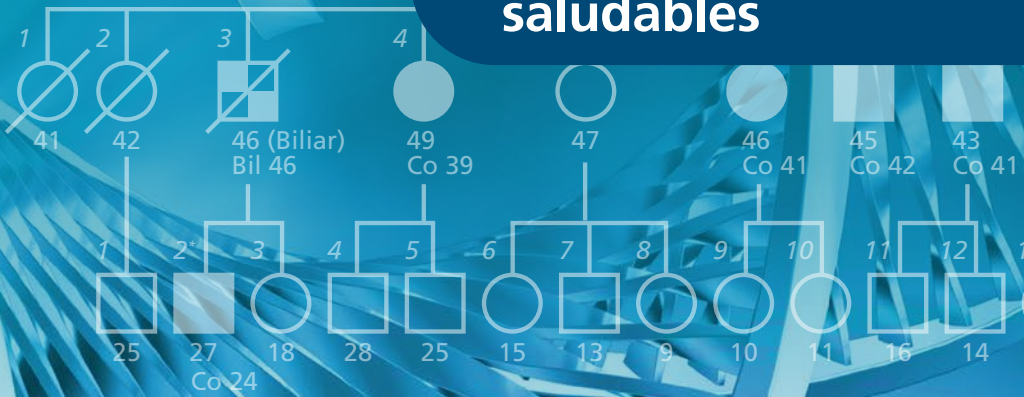
Los efectos secundarios durante el estudio no fueron más frecuentes en el grupo de aspirina que en el grupo placebo.

Este estudio sugiere que la aspirina podría tener un papel importante en la prevención del cáncer colorrectal (y quizás otros tumores) en el síndrome de Lynch, siendo un complemento a la realización de colonoscopias periódicas. Sin embargo, la dosis de aspirina usada en este estudio fue alta y existe controversia sobre el balance riesgo-beneficio a esta dosis. Actualmente, el estudio CAPP3 está en marcha con la intención de comparar tres dosis diferentes: 100, 300 o 600 mg/día.





## Estilos de vida saludables



- 33 Dieta sana y equilibrada
- 34 Practicar ejercicio físico regularmente
- 34 Peso adecuado
- 34 Evitar hábitos tóxicos
- 34 Control del estrés

En España se diagnostican cada año 25.000 nuevos casos de cáncer de colon, ocupando el segundo lugar en incidencia tras el cáncer de pulmón en el hombre y el cáncer de mama en la mujer.

Todavía no se conocen muchas de las causas de la aparición del cáncer colorrectal y, por lo tanto, no podemos eliminar por completo el riesgo de padecerlo. El cáncer colorrectal es más frecuente en los países industrializados. Entre los factores de riesgo para desarrollar un cáncer colorrectal se encuentran: una historia personal o familiar de cáncer colorrectal o de pólipos colorrectales, antecedente personal de enfermedad inflamatoria intestinal, una edad superior a 50 años, hábitos tóxicos como el alcohol y el tabaco, la obesidad, dietas ricas en carne roja o carne procesada (beicon, perritos calientes, etc.).

Unos hábitos de vida saludables son fundamentales para prevenir el riesgo de padecer cualquier cáncer, incluido el carcinoma colorrectal. Recientemente se ha actualizado el Código Europeo contra el Cáncer, accesible en el siguiente *link* (<http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>). Por ello, se recomienda adoptar un estilo de vida que ayude a reducir las probabilidades de desarrollar cáncer colorrectal.

## Dieta sana y equilibrada

La dieta mediterránea es un estilo de vida en el que se combinan ingredientes, técnicas y recetas con una vida físicamente activa. Las verduras, legumbres, frutas, tubérculos, cereales y frutos secos conforman la base de la dieta mediterránea. La abundancia de productos vegetales propicia una presencia de fibra, vitaminas y antioxidantes. El pescado, las aves, los huevos y los lácteos son consumidos de forma moderada, mientras que las carnes rojas y sus derivados forman parte anecdótica de las recetas mediterráneas.

La dieta mediterránea es el paradigma de una dieta saludable. Los alimentos ricos en fibra (cereales y harinas integrales, legumbres, frutos secos, hortalizas, frutas) reducen el riesgo de padecer cáncer. Se recomienda una dieta rica en frutas y verduras, con cinco raciones de fruta y/o verduras al día. Las carnes rojas y el consumo

de grasas saturadas pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de colon. Por ello, se recomienda reducir el consumo de carne roja y grasas saturadas. Por el contrario, el aceite de oliva y los aceites de pescado pueden reducir el riesgo.

## Practicar ejercicio físico regularmente

La alimentación inadecuada y el sedentarismo favorecen la aparición de ciertas enfermedades crónicas, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y también algunos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer colorrectal.

Se debe evitar el sedentarismo y mantenerse activo. Se recomienda realizar ejercicio físico un mínimo de 30 minutos diarios o al menos 3-5 días a la semana. Cualquier deporte es bueno para mantenerse en forma. Se han de incluir actividades que aumenten la frecuencia cardíaca y respiratoria y que fortalezcan los músculos y los huesos: correr, nadar, caminar a buen ritmo, etc.

## Peso adecuado

Se ha de consumir una dieta equilibrada que ayude a mantener un peso saludable en función de las características físicas. Se recomienda reducir el consumo de alimentos ricos en azúcares y con muchas calorías.

## Evitar hábitos tóxicos

El alcohol es uno de los factores de riesgo más evidente. Se recomienda beber alcohol con moderación.

El tabaco es causante directo e indirecto de gran cantidad de tumores, por ello se debe abandonar completamente el consumo activo y evitar el pasivo.

## Control del estrés

Se ha de tomar tiempo para relajarse, obtener un equilibrio entre el trabajo, el hogar y las actividades recreativas, buscar apoyo de familiares y amigos, mantener una actitud positiva y dormir de 7 a 9 horas por la noche.





## Tengo síndrome de Lynch y deseo tener descendencia: opciones



- 37 Consejo reproductivo de la pareja
- 37 ¿Qué es el diagnóstico genético preimplantacional (DGP)?
- 39 ¿Qué es la donación de óvulos?
- 39 ¿Qué es la donación de semen?
- 39 Conclusión

## Consejo reproductivo de la pareja

El consejo reproductivo será muy importante a la hora de planificar tener descendencia. La pareja deberá decidir si quiere o no evitar la transmisión del síndrome a sus hijos. Y deberá escoger entre estas opciones reproductivas:

- Gestación espontánea y aceptación de transmisión de la mutación con una probabilidad del 50%.
- Diagnóstico genético preimplantacional (DGP).
- Donación de gametos: óvulos o espermatozoides según el miembro de la pareja afecto.
- Diagnóstico prenatal: biopsia de corion o amniocentesis.
- Adopción.

En general, es un ginecólogo quien se encarga de exponer las diferentes alternativas reproductivas y quien ayuda a tomar la mejor decisión teniendo en cuenta las características médicas de los dos miembros de la pareja. Se comentan los pros y los contras de cada opción y, en caso de que quieran optar por una técnica de reproducción asistida, se les explica los procedimientos, los riesgos y las posibilidades de éxito de cada uno de los tratamientos.

## ¿Qué es el diagnóstico genético preimplantacional (DGP)?

El DGP se introdujo en 1990, y actualmente es un elemento central de cualquier programa avanzado de reproducción asistida. En sus inicios, el DGP se desarrolló como una alternativa a otras formas de diagnóstico prenatal, con el fin de identificar los embriones normales y patológicos antes de ser transferidos al útero materno, y así evitar la interrupción del embarazo. La técnica de DGP combina la reproducción asistida y la genética molecular para estudiar el ADN de los embriones

y poder seleccionar aquellos libres de las mutaciones genéticas o de alteraciones cromosómicas.

La legislación vigente sobre técnicas de reproducción asistida permite realizar el DGP en parejas que son portadoras de enfermedades hereditarias graves incurables con altas probabilidades de transmitirlos a sus descendientes. En el caso del síndrome de Lynch y debido a su penetrancia incompleta, la Ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción humana asistida, en su artículo 12 sobre diagnóstico genético preimplantacional especifica que en casos de cáncer colorrectal hereditario no pólipos se debe pedir autorización caso a caso a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA) antes de poder realizar el procedimiento.

Las parejas que deseen realizar un DGP deben realizar un estudio médico previo al inicio de la técnica. La mujer debe hacerse una analítica hormonal en la primera fase del ciclo menstrual y una ecografía para valorar su reserva ovárica, y el hombre un seminograma para confirmar la cantidad y calidad de sus espermatozoides.

Si los resultados son correctos, se inicia lo que se llama el estudio de informatividad, para asegurar que la detección de la mutación es factible cuando solo se dispone de una o dos células. Si este último es adecuado, se puede programar el ciclo de DGP.

La mujer tiene que hacer un ciclo de fecundación *in vitro* (FIV):

- La primera fase consiste en una estimulación ovárica que dura de 8 a 12 días: la paciente debe inyectarse hormonas con el objetivo de hacer crecer de 10 a 14-15 folículos.
- La segunda fase es la punción ovárica: bajo sedación anestésica se pincharán los folículos para obtener los óvulos.
- La tercera fase tiene lugar en el laboratorio: se procede a microinyectar un espermatozoide dentro de cada óvulo maduro encontrado en la punción folicular. Al día siguiente se comprueba la fecundación, y lo ideal sería disponer de al menos 6-8 embriones. El DGP se puede realizar en embriones de 3 días de evolución o de 5-6 días, llamados blastocistos. Para realizar el análisis de la mutación específica se extraen una o dos células en embriones de 72 horas, o una muestra procedente del trofoectodermo en embriones de 5-6 días.

Teóricamente, el 50% de los embriones estudiados pueden tener la mutación, y del 50% que no se asocia a la mutación se escogen los de mejor calidad morfológica. El objetivo del tratamiento es alcanzar una transferencia de uno o dos embriones no afectados para conseguir la gestación. En caso de disponer de más embriones sanos para la patología buscada y de buena calidad, se congelarán para poder ser utilizados en ciclos posteriores. La eficacia diagnóstica del DGP es superior al 98% y la tasa de éxito de la técnica es de, aproximadamente, el 40-45%.



## ¿Qué es la donación de óvulos?

La donación de óvulos se introdujo en 1983, y actualmente es la técnica de elección en caso de insuficiencia ovárica o menopausia para conseguir una gestación, pero también está indicada en caso de enfermedad hereditaria. Por ley, es anónima y la tasa de gestación es del 60-70%.

La donación de óvulos resulta de la combinación de:

1. FIV de una donante de óvulos.
2. Utilización de los gametos de la pareja.
3. Preparación del útero de la receptora para la transferencia del embrión.

## ¿Qué es la donación de semen?

La donación de semen es una opción a valorar cuando el síndrome de Lynch la padece el hombre. Por ley, la donación de semen es anónima.

Según la edad de su pareja y el estado de sus trompas se podrán realizar:

1. Inseminaciones artificiales con semen de donante (IAD) (en general, se recomienda si la edad es < 38 años y trompas permeables).
2. FIV con semen de donante.

Con unas tasas de embarazo de un 20-25% por ciclo de IAD y de un 35-40% si es con FIV.

## Conclusión

La práctica del DGP en síndromes de predisposición al cáncer es una alternativa para las parejas donde uno de los dos miembros es portador de alguno de los genes de predisposición familiar y donde, en general, suele existir una historia familiar con numerosos casos de cáncer. Para ellos supone la oportunidad de intentar tener hijos con sus propios gametos, pero la tasa de éxito dependerá en gran parte de la edad de la mujer y de la respuesta a los tratamientos de FIV.





- 43 ¿Por qué puedo necesitar apoyo psicológico si yo “estoy bien”?
- 43 ¿Cómo me puede ayudar el psicólogo?
- 44 ¿Dónde y quién puede facilitarme ayuda psicológica?

El diagnóstico genético supone una oportunidad de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento, pero también puede repercutir en su vida y en las de sus familiares a nivel emocional. Por ello debe realizarse dentro de un marco de asesoramiento genético que abarque los aspectos médicos, psicológicos, éticos, legales y sociales.

En las Unidades de Consejo Genético en Cáncer o Unidades de Cáncer Familiar, además de estimar probabilidades de padecer un determinado tipo de cáncer y ofrecer el diagnóstico genético, se realiza una importante labor educativa, asesorando antes y después del test, y realizando valoración y apoyo psicológicos.

## ¿Por qué puedo necesitar apoyo psicológico si yo “estoy bien”?

La información que provee el consejo genético oncológico puede ser incierta, pues da probabilidades, no certezas. Las medidas de vigilancia y cirugías profilácticas no garantizan el control de la enfermedad al 100%.

El conocimiento de que hay transmisión de generación a generación (hijos, nietos) puede originar sentimientos de culpa y dificultades de comunicación entre los miembros de la familia. También la persona puede replantearse la decisión de tener hijos.

Conocer que uno es portador de una mutación en un gen de susceptibilidad al cáncer podría repercutir a nivel personal y familiar, y en algunas ocasiones se sufren alteraciones emocionales del tipo ansiedad, temor, impotencia o culpabilidad.

## ¿Cómo me puede ayudar el psicólogo?

Los psicólogos que trabajan en las unidades utilizan diversas herramientas que se adaptan a cada persona según su situación: psicoeducación, *counselling* o asesoramiento, o psicoterapia individual. La derivación al psicólogo puede considerarse:

- Como evaluación psicológica preestudio genético.
- Como seguimiento tras resultado del estudio genético en caso de resultado positivo.
- Cuando se va a realizar cirugía de reducción de riesgo o profiláctica, para ayudar en la toma de decisiones.
- Cuando paciente o familiares presentan sintomatología depresiva y ansiosa severa, antecedentes psiquiátricos, pensamientos intrusivos y recurrentes, rasgos hipocondriacos y cancerofobia, sentimientos de culpa por la transmisión de la mutación genética a otros familiares o problemas de relación o cohesión familiar.

Los fines de los tratamientos psicológicos son:

1. Afianzar la toma de decisión previa al comienzo del estudio.
2. Ajustar y favorecer la adaptación a la nueva realidad y la percepción de riesgo.
3. Reforzar las relaciones familiares y la comunicación intrafamiliar.
4. Manejar de forma adecuada las reacciones emocionales derivadas del estudio genético.
5. Conseguir la adherencia a las medidas de seguimiento y reducción de riesgo.

La intervención psicoterapéutica reduce niveles de ansiedad, la preocupación por desarrollar cáncer, los síntomas depresivos, la afectación por pérdidas previas de familiares y duelos o los problemas de sueño. Como resultado global se consigue mejorar la calidad de vida y mayor espíritu de lucha para afrontar la enfermedad.

## ¿Dónde y quién puede facilitarme ayuda psicológica?

Las Unidades de Consejo Genético en Cáncer o Unidades de Cáncer Familiar son las proveedoras del apoyo psicológico que necesitan los pacientes con síndrome de Lynch.

Es conveniente hablar con el médico sobre la situación emocional para que este remita al paciente a la consulta del psicólogo.





## Acceso al especialista





En los últimos años, el cáncer hereditario ha tomado mayor relevancia y, por tanto, cada vez son más las personas que se derivan a las Unidades de Consejo Genético o a unidades específicas denominadas Consultas de Alto Riesgo de Cáncer Digestivo.

Los médicos, cada vez más familiarizados e implicados con el cáncer hereditario, son los encargados, tras una primera valoración, de determinar en cada caso y en cada familia si se cumplen los criterios de riesgo y así remitir a la consulta. La realización de una historia clínica completa hará que apreciemos si los tumores que aparecen en la familia siguen un patrón de herencia o, por el contrario, son de carácter esporádico.

No siempre es el médico el que alerta de la posible herencia en el cáncer, en ocasiones son los propios pacientes preocupados por los familiares que les rodean los que solicitan una valoración a través de su médico (Atención Primaria o especialista). De manera que una vez que el médico de Atención Primaria o especialista considera que la familia requiere valoración en Consulta de Cáncer Hereditario, se pondrá en contacto vía telefónica o mediante hoja de consulta con la unidad correspondiente, según proceda en cada provincia/comunidad autónoma.

Actualmente están en funcionamiento más de 80 Unidades de Consejo Genético en Cáncer, además de Consultas de Alto Riesgo de Cáncer Digestivo específicas dentro de hospitales públicos distribuidas por toda la geografía española, presentes en todas las comunidades autónomas y pertenecientes a la sanidad pública. En los últimos años, la demanda a estas consultas está siendo muy importante debido a la sensibilidad de la sociedad por casos que han aparecido en personajes públicos, pero también a la gran información que hoy en día existe y que, por tanto, lleva a la sociedad a preocuparse por detectar estas familias en las que se entiende que se puede realizar una Medicina preventiva en algunos de los síndromes hereditarios.

Se puede consultar el listado, los datos de contacto y ubicación de las diferentes unidades en la página de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), cuyo *link* es: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico?start=4#content>, y donde se va actualizando la información. Las Consultas de Alto

Riesgo de Cáncer Digestivo suelen estar coordinadas por especialistas en Gastroenterología ([www.aegastro.es](http://www.aegastro.es)).

Las Unidades de Cáncer Hereditario y las Consultas de Alto Riesgo tienen como objetivos: identificar familias con riesgo a padecer cáncer hereditario, valorar la realización de estudios genéticos que permitan determinar el riesgo para cada miembro de la familia, ofrecer un asesoramiento individualizado a cada miembro de la familia, informar de las opciones de detección precoz, prevención y tratamiento, y ofrecer apoyo psicológico si fuera necesario.

### **¿Cuándo se sospecha que el cáncer es hereditario y, por tanto, los pacientes deben de ser remitidos a estas unidades de consejo genético?**

Las características generales más relevantes sobre la posibilidad de estar ante un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer son:

1. Historia familiar: existencia de varios familiares de primer grado afectados del mismo cáncer o relacionados. Suele ser la causa más frecuente de consulta.
2. Edad precoz de aparición del tumor.
3. Aparición de varios tumores en el mismo individuo.
4. Afectación bilateral: cuando hay afectación de órganos pares, como en cáncer de mama, renal, de ovario.
5. Multifocalidad: aparecen varios focos de cáncer repartidos por el órgano donde se encuentra el tumor.
6. Presencia de tumores poco frecuentes.
7. Defectos o anomalías congénitas simultáneas.

Los individuos que presenten una o más de estas características deben ser remitidos a una unidad especializada en cáncer hereditario para valoración y así establecer la probabilidad que tienen para un determinado tumor.



# Historia de la Asociación AFALynch



En noviembre del año 2012 se celebró en Barcelona la 1.<sup>a</sup> Jornada para afectados con el síndrome de Lynch. Organizada desde el Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínic de Barcelona, concretamente desde la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal, conjuntamente con el Hospital Vall d'Hebron-Instituto de Oncología (VHIO); la jornada fue un éxito. La participación en la jornada alcanzó las 250 personas, entre afectados, familiares, médicos especialistas en distintas áreas, psicooncólogos, enfermeras, consejeros genéticos, entre otros.

En el transcurso de la jornada se presentó al público asistente el embrión de la primera asociación de afectados por el síndrome de Lynch, asociación que, actualmente, lleva el nombre de AFALynch.

AFALynch se gestó en unas primeras sesiones informativas para familias con el síndrome de Lynch. Estas sesiones, en las que se agrupaba a un reducido número de personas, por exigencia del espacio físico donde se realizaban, intentaron reforzar el conocimiento del síndrome por parte de los asistentes, así como mejorar la adhesión al tratamiento, ofrecer a los pacientes con síndrome de Lynch la posibilidad de conocerse mutuamente, erradicando la sensación de "estar solos", e identificar a familiares en situación pre-sintomática. Estas sesiones fueron muy valoradas por sus asistentes y fueron el punto de partida para llegar, un tiempo después, a la constitución de AFALynch, primera asociación de familias con síndrome de Lynch en España y primera asociación española de cáncer hereditario en las personas adultas.

El cáncer de colon y recto es la segunda causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. En una pequeña proporción de casos el cáncer colorrectal puede ser debido a la existencia de una predisposición familiar hereditaria: el síndrome de Lynch o el todavía llamado HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*), que concierne a alrededor del 2-3% de la totalidad de cánceres colorrectales. En dichas familias se observa también, frecuentemente, el cáncer de endometrio.

El objetivo de este librito es la presentación de las distintas situaciones en las cuales el riesgo de desarrollar un cáncer de colon, recto o endometrio está aumentado, así como también la forma que dicho riesgo puede ser transmitido dentro de una familia. En qué consiste un estudio genético, las modalidades de seguimiento de

un individuo portador de la mutación, el papel de la cirugía, las opciones de descendencia en personas con el síndrome, la ayuda psicológica en caso necesario, el papel de la aspirina, así como hábitos de vida saludable, son los temas que quedan desarrollados de forma rigurosa y entendible en este librito.





# Objetivos de AFALynch





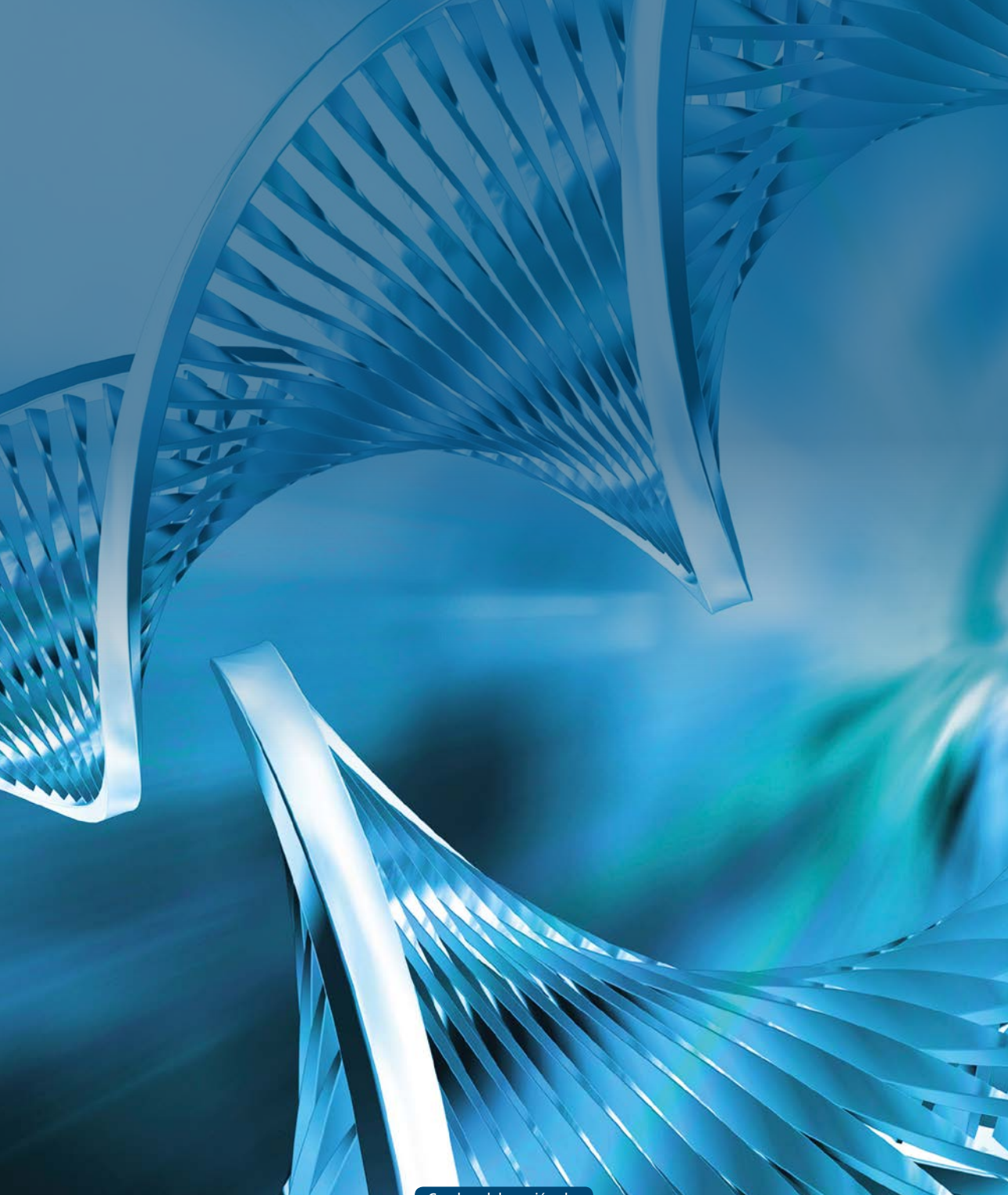
La creación de una asociación de pacientes con síndrome de Lynch en nuestro país podría contribuir a la difusión en la población general del conocimiento de este síndrome y, por lo tanto, a incidir sobre la supervivencia y/o calidad de vida, en sentido amplio, de este colectivo de pacientes. De forma específica, los objetivos de AFALynch se resumen en:

- Contribuir al desarrollo de la investigación científica sobre el síndrome de Lynch en nuestro país y difundir los resultados de esta investigación.
- Contribuir a minimizar el impacto psicológico, tanto en el momento de recibir el diagnóstico como a lo largo de la vida del afectado, favoreciendo la creación y/o especialización de profesionales de la salud competentes en este campo.
- Promoción de políticas de prevención, seguimiento regular y sistemático de pacientes con el síndrome, así como la difusión de los diferentes tratamientos existentes en cada momento.
- Desarrollar jornadas informativas en las cuales el paciente pueda interactuar de forma directa con los mejores especialistas en nuestro país de cáncer hereditario.
- Sensibilizar a la sociedad en general, así como a las instituciones públicas y a la comunidad médica, sobre lo que significa vivir con el síndrome.

Desde AFALynch agradecemos a todos los profesionales médicos que han contribuido con sus conocimientos y su tiempo, de forma desinteresada, en la redacción de este librito sobre el síndrome de Lynch, así como a sus coordinadores.







Con la colaboración de:



NORGINE y su logo son marcas registradas del grupo de empresas Norgine