



SVPD

Sociedad Valenciana
de Patología Digestiva

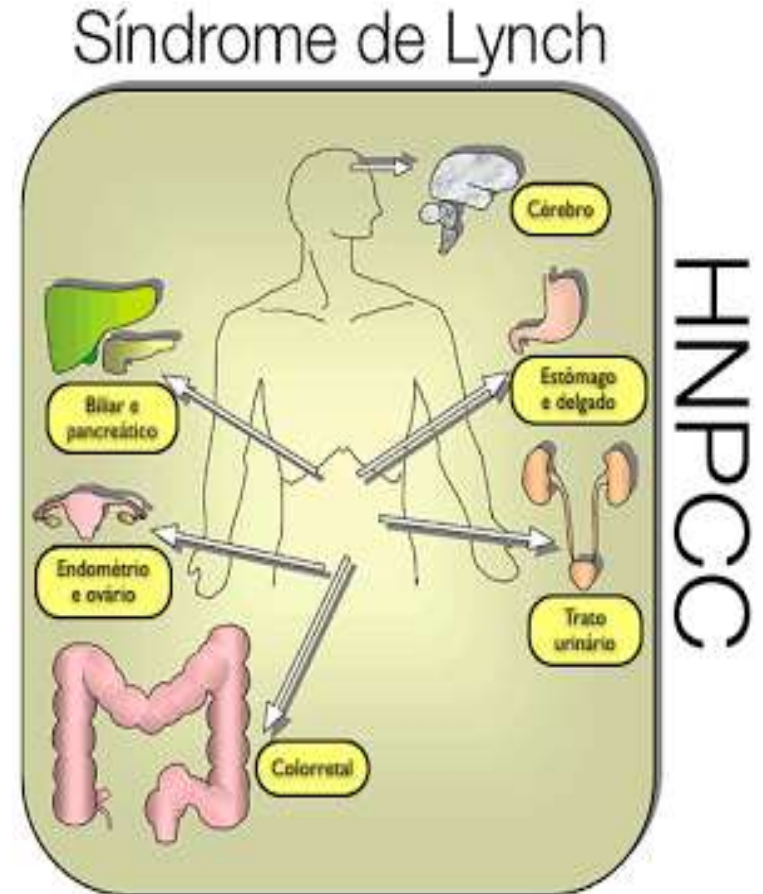
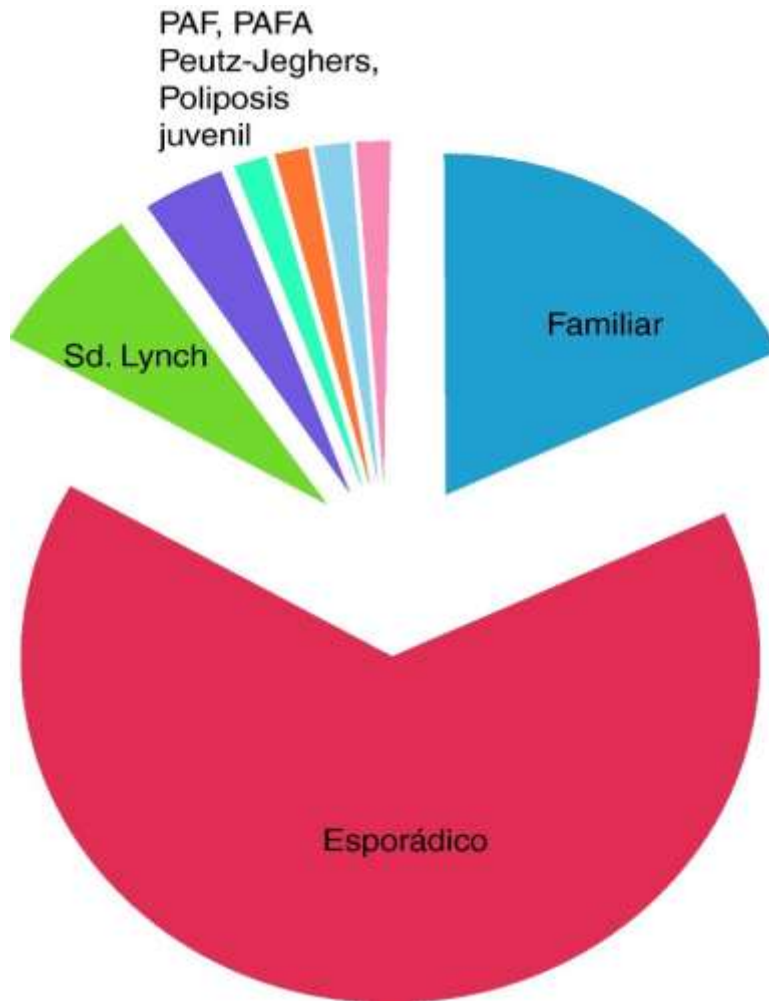
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL SÍNDROME DE LYNCH-LIKE

M^a DOLORES PICÓ SALA

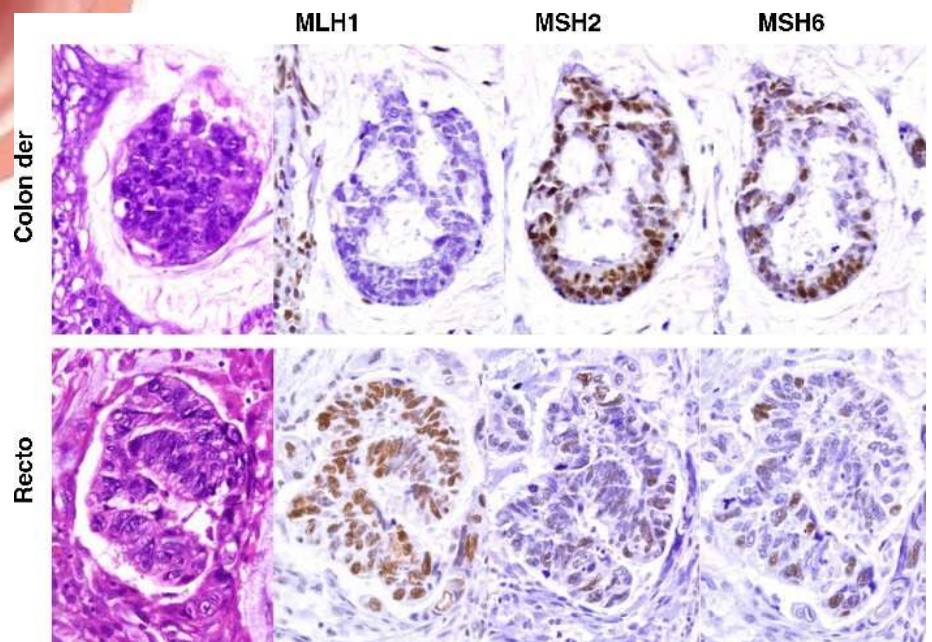
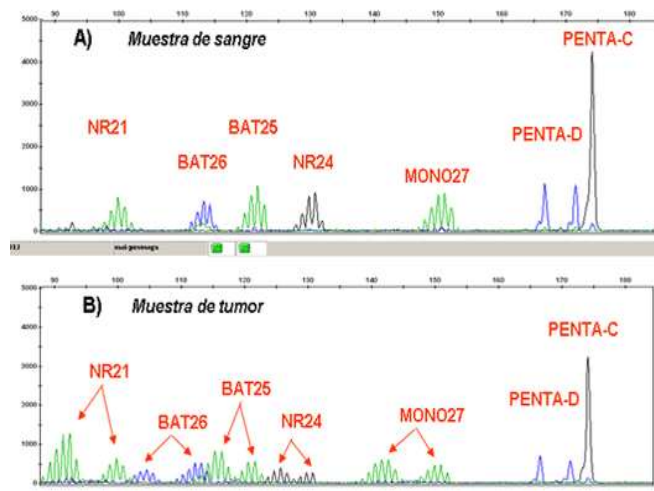
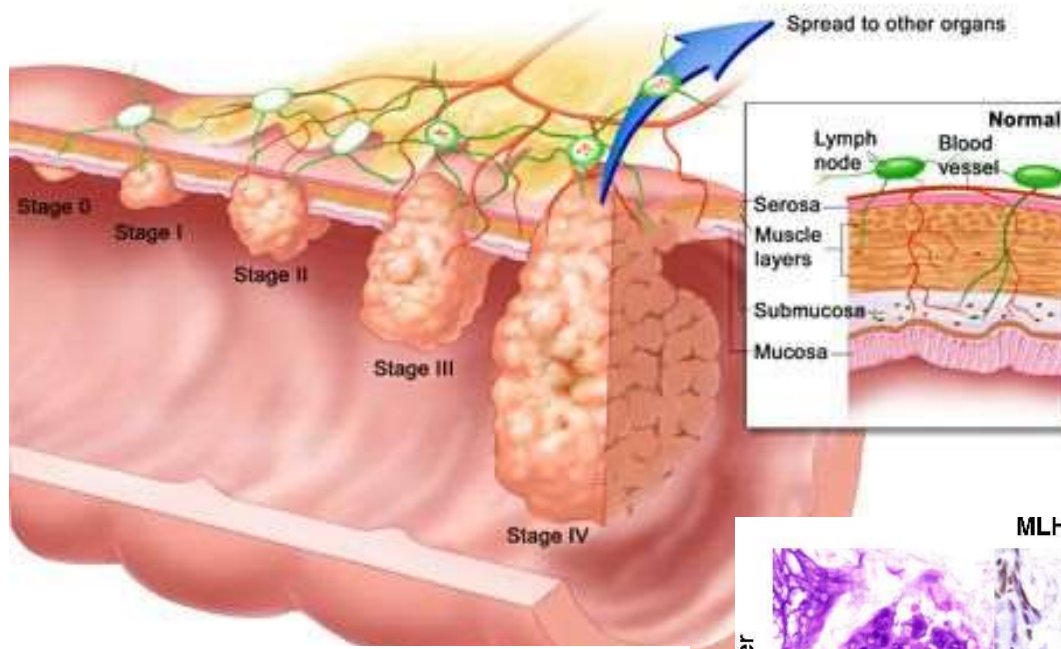
Hospital General Universitario de Elche

27, febrero 2020

SÍNDROME DE LYNCH



SÍNDROME DE LYNCH



SÍNDROME DE LYNCH LIKE



SÍNDROME DE LYNCH



**SEGUIMIENTO CON COLONOSCOPIA
EN LOS PORTADORES DE LA MUTACIÓN**

>20-25 años: colonoscopia bianual

>40 años: colonoscopia anual

SÍNDROME DE LYNCH LIKE

**¿PATOGENIA?
¿ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO?**

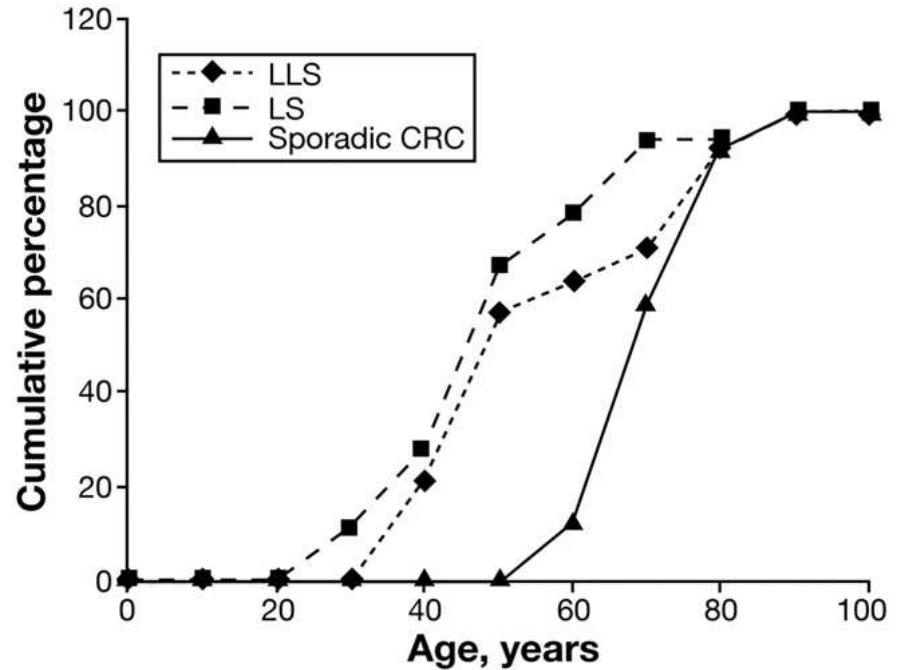
**AUSENCIA DE CONSENSO
SOBRE SU MANEJO**

Risk of Cancer in Cases of Suspected Lynch Syndrome Without Germline Mutation

RODRÍGUEZ-SOLER ET AL.

GASTROENTEROLOGY 2013; 144 (5).

SIRs Between Families With LLS and Families With LS/Sporadic CRC

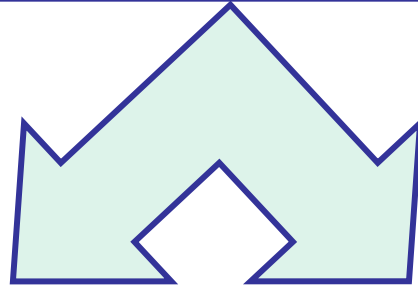


	LS (n = 80)		P value ^a	LLS (n = 177)		P value ^b	Sporadic CRC (n = 845)	
	No. of tumors	SIR (95% CI)		No. of tumors	SIR (95% CI)		No. of tumors	SIR (95% CI)
CRC	18	6.04 (3.58–9.54)	<.001	14	2.12 (1.16–3.56)	<.001	15	0.48 (0.27–0.79)
Non-CRC LSRC	6	2.81 (1.03–6.12)	.09	8	1.69 (0.73–3.34)	.5	27	1.20 (0.79–1.74)
Total	24	4.69 (3.00–6.98)	<.001	22	1.94 (1.22–2.94)	<.001	42	0.78 (0.56–1.05)

Comparing the SIR of the LS and LLS groups.

Comparing the SIR of the LLS and sporadic CRC groups.

SÍNDROME DE LYNCH LIKE



**AUSENCIA DE
ANTECEDENTES
FAMILIARES DE
NEOPLASIAS**

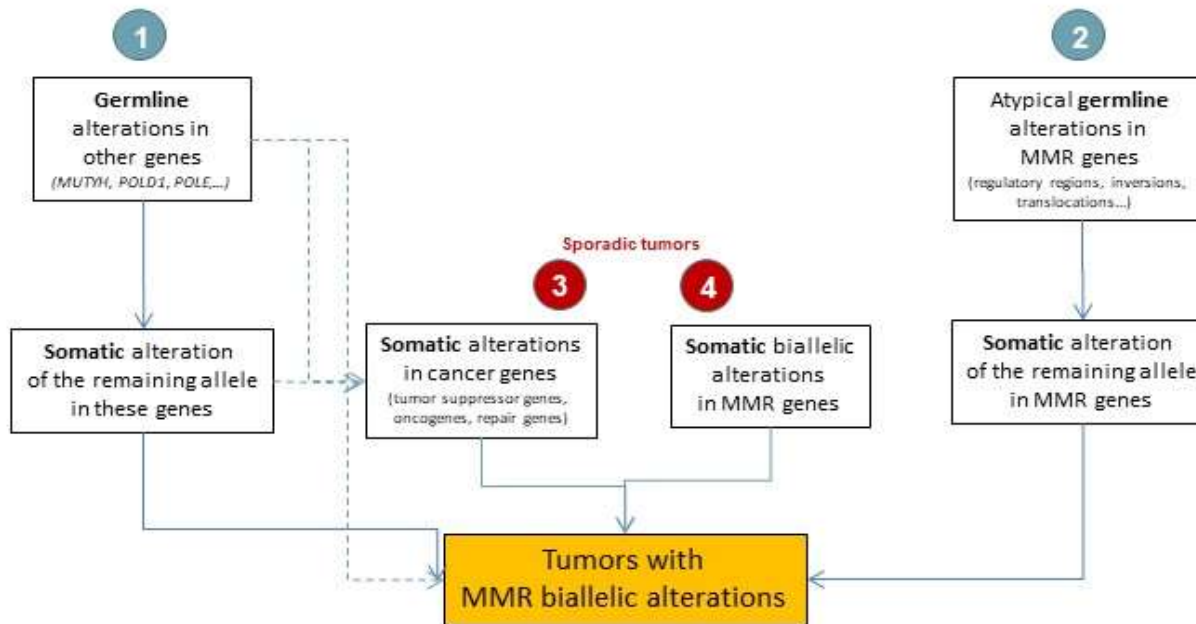
**PRESENCIA DE
ANTECEDENTES
FAMILIARES DE
NEOPLASIAS**

**S LL-PROBABLEMENTE
ESPORÁDICO**

**S LL-PROBABLEMENTE
HEREDITARIO**

Lynch like syndrome

Tumors: MSI or MMR loss of expression (absence of BRAF mutation and absence of MLH1 methylation)
Germline: Absence of MMR mutations (standard analysis)



Original Research
Brief Report
**Somatic Mutations
Are a Frequent Cause of
Deficiency in Lynch
Tumors**

Arjen R. Mensenkamp^{1, 2, 3, 4, 5}, Ingrid
Goossens², Hicham Ouchene¹, Sandi
Hoogerbrugge¹, Iris D. Nagtegaal^{2, 3, 4}

25 SLL (CCR o carcinoma de endometrio):

Análisis de mutaciones somáticas y pérdida de heterocigosidad en MLH1 y MSH2

↳ 52% de pacientes presentan dos eventos somáticos bialélicos en dichos genes

Published in final edited form as:

Gastroenterology. 2014 December ; 147(6): 1308–1316.e1. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.041.

**Colon and Endometrial Cancers with Mismatch Repair
Deficiency can Arise from Somatic, Rather Than Germline,
Mutations**

Sigurdis Haraldsdottir, MD MS¹, Heather Hampel, MS², Jerneja Tomsic, PhD³, Wendy L. Frankel, MD⁴, Rachel Pearlman, MS², Albert de la Chapelle, MD PhD³, and Colin C. Pritchard, MD PhD⁵

32 SLL (CCR o carcinoma de endometrio)

↳ 22 /32 (69%) tienen dos mutaciones somáticas en MMR genes

Familial Cancer



Familial Cancer

March 2013, Volume 12, Issue 1, pp 27–33 | [Cite as](#)

n=18 SLL (CRC):

secuenciación y análisis de grandes reordenamientos + búsqueda mosaicismo

4 pacientes (22%) con mutaciones somáticas dobles.

OBJETIVO

**ANALIZAR CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS O
PATOLÓGICAS QUE SUGIERAN UN ORIGEN
PROBABLEMENTE ESPORÁDICO O HEREDITARIO**

METODOLOGÍA

- Descriptivo, multicéntrico, transversal
- Pacientes: CAR CCR / <http://www.epicolon.es>



The image displays the EPICOLON website interface. The top banner features the text "Inicio | Contactar" and "EPICOLON" over a background image of two doctors. Below the banner is a login form titled "Acceso al sistema" with fields for "Usuario:" and "Contraseña:", and an "Entrar" button. A small graphic of a person on a tablet is visible below the form. To the right, a map of Spain highlights the regions of Cataluña, Islas Baleares, Comunidad Valenciana, and Canarias. A list of participating hospitals is provided in three boxes:

- H. Arnau de Vilanova (Lleida)
- H. General de Vic
- H. del Mar (Barcelona)
- H. Clínic (Barcelona)
- H. de l'Esperit Sant (Santa Coloma de Gramenet)
- H. Germans Trias i Pujol (Badalona)
- H. Alt Penedès (Vilafranca del P.)
- Institut Dexeus (Barcelona)
- H. Mútua de Terrasa
- H. General de Granollers

• H. General de Palma (Palma de M.)

- H. General de Valencia
- H. General de Alacant
- H. La Fe (Valencia)

(Tenerite)

METODOLOGÍA

- Pacientes con CCR se incluyeron cuando:

IMS / IHQ: pérdida de expresión: MSH2, MSH6, PMS2 ó MLH1 con BRAF-wild type y/o ausencia de metilación de MLH1

Ausencia de mutación patogénica germinal en dichos genes.

- Variables: demográficas, clínicas y patológicas, así como historia familiar de neoplasias: EPICOLON.

RESULTADOS

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020;18:368–374

Clinical and Pathological Characterization of Lynch-Like Syndrome



María Dolores Picó,^{*} Adela Castillejo,[‡] Óscar Murcia,[§] Mar Giner-Calabuig,[§]
Miren Alustiza,[§] Ariadna Sánchez,^{||} Leticia Moreira,^{||} María Pellise,^{||}
Antoni Castells,^{||} Marta Carrillo-Palau,[¶] Teresa Ramon y Cajal,[#]
Alexandra Gisbert-Beamud,[#] Gemma Llor,^{**} Carmen Yagüe,^{**}
Adrià López-Fernández,^{‡‡} Cristina Alvarez-Urturi,^{§§} Joaquin Cubiella,^{|||}
Laura Rivas,^{|||} Daniel Rodríguez-Alcalde,^{¶¶} Maite Herraiz,^{##} Catalina Garau,^{***}
Carlos Dolz,^{***} Luis Bujanda,^{‡‡‡} Lucía Cid,^{§§§} Carmen Povés,^{|||} Marta Garzon,^{¶¶¶}
Inmaculada Salces,^{###} Marta Ponce,^{****} Luís Hernández-Villalba,^{‡‡‡}
Cristina Alenda,^{§§§§} Francesc Balaguer,^{||} Jose-Luis Soto,[‡] and Rodrigo Jover[§]

**CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE LYNCH LIKE
(n= 160)**

<p>Sexo: mujeres</p>	<p>66 (41.3%)</p>	<p>Indicación de la colonoscopia, n (%)</p> <p>Síntomas</p> <p>Cribado CCR</p>	<p>118 (87.4%)</p> <p>17 (12.6%)</p>
<p>Edad media (DE)</p> <p>Edad media diagnóstico de CCR (DE)</p>	<p>63.5 (14.4)</p> <p>54.9 (14.2)</p>	<p>Inmunohistoquímica.</p> <p>Pérdida de expresión de:</p> <p>MLH1/ PMS2</p> <p>MSH2 / MSH6</p> <p>MSH6</p> <p>PMS2</p> <p>IHQ no disponible;</p> <p>IMS-H</p>	<p>77 (48.1%)</p> <p>43 (26.9%)</p> <p>20 (12.5%)</p> <p>14 (8.8%)</p> <p>6 (3.7%)</p>

Historia familiar	
Criterios de Amsterdam I y II	18 (11.2%)
Criterios de Bethesda	103 (64.4%)
Cribado universal SL	39 (24.4%)
Localización:	
Colon derecho	89 (61.4%)
Colon izquierdo y recto	56 (38.6%)
Mediana tamaño CCR (rango), cm	5 (0.6-30)
TNM:	
Estadio I-II	60%
Histología:	
Mal diferenciado	33 (20.6%)
Infiltración linfocítica	37 (23.1%)
Infiltración vascular	18 (11.3%)
Tumor mucinoso	46 (28.7%)

CCR metacrónico	5 (3.1%)
Antecedentes personales de otras neoplasias (diferentes a CCR)	27 (16.8%)
Antecedentes personales de neoplasias no CCR de la esfera de SL	5 (3.1%)
Antecedentes familiares de cáncer colorrectal	80 (50%)

RESULTADOS

ANALIZAR CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS O PATOLÓGICAS QUE SUGIERAN UN ORIGEN PROBABLEMENTE ESPORÁDICO O HEREDITARIO

- ❖ **Amsterdam/Bethesda vs cribado universal SL (IHQ)**
- ❖ **CCR < 50 años y/o AF de neoplasias asociadas a SL vs CCR \geq 50 años y ausencia AF neoplasias asociadas a SL**

Síndrome Lynch-like	Amsterdam y Bethesda n=121 (76%)	Screening Universal SL n=39 (24%)	
Sexo: mujeres, n (%)	47 (38.8)	19 (48.7)	n.s.
Edad media al diagnóstico de CCR	51.6 (13.7)	65.5* (10.1)	0.02
Indicación para la colonoscopia,			
Síntomas	89 (87.3)	29 (87.9)	n.s.
Cribado CCR	13 (12.7)	4 (12.1)	n.s.
Inmuhistoquímica:			
MLH1 and PMS2	57 (49.1)	20 (52.6)	n.s.
MSH2 and MSH6	30 (25.9)	13 (34.2)	n.s.
MSH6	16 (13.8)	4 (10.5)	n.s.
PMS2	13 (11.2)	1 (2.6)	n.s.

Síndrome Lynch-like	Amsterdam y Bethesda n=121 (76%)	Screening universal n=39 (24%)	
Localización de CCR, n (%)			
Colon derecho	66 (60.6)	23 (63.9)	n.s.
Colon izquierdo y recto	43 (39.4)	13 (36.1)	n.s.
Tamaño CCR. Mediana (rango), cm	5.88 (4.9-6.8)	4.5 (3.7-5.2)	n.s.
Histología, n (%)			
Pobre diferenciación	25 (20.7)	8 (20.5)	n.s.
Infiltración linfocítica	30 (24.8)	7 (17.9)	n.s.
Tumor mucinoso	36 (29.8)	10 (25.6)	n.s.
Infiltración vascular	17 (14)	1 (2.6)	n.s.

Síndrome Lynch-like	Amsterdam y Bethesda n=121 (76%)	Screening universal n=39 (24%)	
Antecedentes personales: CCR u otras neoplasias asociadas a SL	11 (9.1)	1 (2.6)	n.s.
CCR metacrónico	4 (3.3)	1 (2.6)	n.s.
CCR sincrónico	2 (1.7)	0 (0)	n.s.
Tumores (no-CCR) asociados a SL	5 (4.1)	0 (0)	n.s.
Antecedentes familiares de CCR, n (%)	69 (57)	11 (28.2)*	<0.001

RESULTADOS

**ANALIZAR CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS O
PATOLÓGICAS QUE SUGIERAN UN ORIGEN
PROBABLEMENTE ESPORÁDICO O HEREDITARIO**

- ❖ **Amsterdam/Bethesda vs cribado universal SL (IHQ)**
- ❖ **CCR < 50 años y/o AF de neoplasias asociadas a SL
vs CCR \geq 50 años y ausencia AF neoplasias
asociadas a SL**

	CCR < 50 años y/o AF de neoplasias asociadas a SL n=128	CCR \geq 50 años y ausencia AF neoplasias asociadas a SL n=32	
Edad media al diagnóstico de CCR (DE), años	52.05 (14)	65.71* (9)	< 0.01
Sexo: mujeres, n (%)	52 (40.6)	14 (43.7)	n.s.
Indicación para la colonoscopia: Síntomas	100 (92.6)	18 (66.7)	n.s.
Cribado CCR	8 (7.4)	9 (33.3)	n.s.
Inmuhistoquímica:			
MLH1 and PMS2	58 (47.5)	19 (59.3)	n.s.
MSH2 and MSH6	34 (27.9)	9 (28.1)	n.s.
MSH6	18 (14.8)	2 (6.3)	n.s.
PMS2	12 (9.8)	2 (6.3)	n.s.

	CCR < 50 años y/o AF de neoplasias asociadas a SL n=128	CCR ≥ 50 años y ausencia AF de neoplasias asociadas a SL n=32	
Localización de CCR			
Colon derecho	71 (61.7)	18 (60)	n.s.
Colon izquierdo y recto	44 (38.3)	12 (40)	n.s.
Tamaño CCR. Mediana (rango), cm	5.97 (5-6.9)	3.98 (3.1-4.8)	n.s.
Histología, n (%)			
Pobre diferenciación	27 (21.1)	6 (18.7)	n.s.
Infiltración linfocítica	27 (21.1)	10 (31.3)	n.s.
Tumor mucinoso	33 (25.8)	13 (40.6)	n.s.
Infiltración vascular	15 (11.7)	3 (9.4)	n.s.

CONCLUSIONES

- No existen características clínicopatológicas actualmente que nos permitan diferenciar entre un origen probablemente esporádico o hereditario.
- Necesidad de mantened seguimiento en SLL.
- Nuevos algoritmos diagnósticos-patogenia



SVPD

Sociedad Valenciana
de Patología Digestiva



Asociación Española de Gastroenterología