

# Premios y Becas



Informe final de la Beca SEOM 2006 para jóvenes investigadores

## Valoración de la adhesión a las recomendaciones en familias con cáncer colorrectal hereditario no polipósico (cchnp) estudiadas en las unidades de consejo genético de la Comunidad Valenciana

**Investigadora principal: Natividad Martínez Balibrea**

### Resumen

#### Introducción

El síndrome de Lynch, también denominado cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), es el más frecuente de los síndromes hereditarios de susceptibilidad al cáncer. El síndrome de Lynch se caracteriza por un aumento importante en el riesgo de cáncer de colon y de endometrio, así como cierta predisposición a otras neoplasias

asociadas. Este síndrome es autosómico dominante y está causado por una mutación en la línea germinal de los genes reparadores de ADN (MMR), principalmente, en los genes MLH1, MSH2 y MSH6. Algunas estrategias de cribado, como la colonoscopia, son efectivas para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer.

#### Objetivos

1) Determinar el grado de adhesión e identificar los factores relacionados de forma significativa con la adhesión al cribado en la población de alto riesgo y; 2) analizar

el impacto del cribado de HNPCC en la prevención y en la detección precoz del cáncer y de sus lesiones precursoras.

#### Métodos

A 163 individuos (91 mujeres) a las que se les había hecho consejo genético por alto riesgo de CCHNP entre 2005 y 2008 en la Unidad de Consejo Genético en Cáncer del Hospital General Universitario de Elche se les aconsejó

que hicieran un seguimiento periódico (colonoscopia, exploración ginecológica, y, en algunos casos, exploración urológica y panendoscopia oral). La adhesión y los resultados del seguimiento se evaluaron anualmente.

## Resultados

Un total de 125 individuos (77%) se realizaron al menos una colonoscopia de cribado. Treinta y ocho individuos no se hicieron ninguna colonoscopia. La adhesión a las recomendaciones de seguimiento fue adecuada en 99 individuos (57%). Dieciséis (10%) se hicieron más colonoscopias de las que necesitaban, pero retrasos significativos (de más de un año) durante el seguimiento se observaron en aproximadamente el 27% de los casos. La adhesión al seguimiento con colonoscopia fue mayor en personas a riesgo que en los que ya se habían diagnosticado de cáncer (67.1% versus 48.2%,  $P = 0.016$ ). Además, la edad menor de 40 años del primer diagnóstico de cáncer en la familia (67.2% versus 50%,  $P = 0.030$ ) y tener  $\geq 2$  familiares de segundo grado afectados de cáncer de colon (66.7% versus 48.1 %,  $P = 0.02$ ) se relacionaron significativamente con la realización de colonoscopias. El cumplimiento de las recomendaciones de ginecológico es del 44%. La recomendación de aspirado endometrial para el cribado de

cáncer de endometrio se realizó en 3 casos de las 91 mujeres a las que se les indicó. La adherencia a las recomendaciones de cribado de cáncer de estómago y de tumores de vías urinarias fue del 10% y 38%, respectivamente. El número de familiares con cáncer de endometrio aumentó la probabilidad de adherirse a las recomendaciones del cribado ginecológico con exploración ginecológica y ecografía transvaginal. Ni la edad, ni el sexo, ni el nivel educacional, ni la situación laboral, ni el departamento de referencia, ni el genotipo se relacionaron con la adhesión a las recomendaciones de cribado colonoscópico y ginecológico. Con el cribado colonoscópico se diagnosticaron 33 adenomas y 5 casos de cáncer colorrectal. Durante el seguimiento se detectaron 3 cánceres de endometrio, 2 de ellos en la primera exploración de cribado ginecológico. Se detectó un caso de cáncer de endometrio (estadio IA) en la única histerectomía profiláctica que se realizó una mujer durante el seguimiento.

## Conclusiones

Aproximadamente un tercio de los pacientes con un alto riesgo de HNPCC hacen seguimientos con colonoscopia completa, y casi la mitad no cumplían la frecuencia recomendada para el cribado; algunos aspectos de la historia

familiar afectan al cumplimiento, sin embargo, el estado de la mutación no influye en las estrategias de cribado. La colonoscopia y la exploración ginecológica son efectivas para la detección de adenomas y cáncer.

## Objetivos

1. Evaluar la adherencia a las recomendaciones de cribado para el CCHNP en los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) y en sus familiares.
2. Analizar el impacto de las medidas de cribado de CCHNP en la prevención y detección precoz de cáncer o lesiones precursoras.

## Material y Método

### Ámbito de Estudio

La Unidad de Consejo Genético del Hospital General Universitario de Elche comenzó su funcionamiento en marzo de 2005. En la Unidad se atiende una población de aproximadamente 1.300.000 habitantes, correspondiente a los departamentos 16 a 22 de Salud de la Comunidad Valenciana (Hospital de Villajoyosa, Hospital de San Juan de Alicante, Hospital de San Vicente Raspeig, Hospital General de Alicante, Hospital de Elda, Hospital General de Elche, Hospital Vega Baja de Orihuela y Hospital de Torrevieja).

Desde que comenzó su funcionamiento hasta enero 2009, en la Unidad de Consejo Genético del Hospital General Universitario de Elche se ha atendieron más de 1200 primeras visitas y se identificaron 440 familias con algún síndrome hereditario de cáncer. Los individuos acudían a la Unidad remitidos desde los servicios de Atención Primaria y de Especializada de los departamentos de Salud

correspondientes. Los servicios más demandantes eran los de Oncología Médica, Digestivo, Ginecología, Cirugía y Medicina Interna.

Tras el asesoramiento genético y la valoración del riesgo en la Unidad de Consejo Genético, los individuos y sus familiares se remitían con unas recomendaciones explícitas, verbales y por escrito, para la realización de las pruebas de cribado en sus hospitales de referencia, donde se atendían por los especialistas correspondientes. Se disponía de uno o dos especialistas de referencia en cada Servicio implicado en el cribado para cada uno de los hospitales de los que se derivan pacientes a la Unidad de Consejo Genético. En el caso del CCHNP, los médicos responsables del cribado eran fundamentalmente gastroenterólogos, cirujanos y ginecólogos de los hospitales de los departamentos 16-22 de Salud de la Comunidad Valenciana.

## Periodo de estudio

El periodo del estudio para la inclusión de pacientes abarca desde el 1 de marzo de 2005 hasta el 31 de mayo de 2008. No obstante, se estudió información relevante del seguimiento de los pacientes hasta el 30 de septiembre de 2009.

## Sujetos de estudio

Se incluyeron en el estudio todos aquellos individuos que cumplían las siguientes características:

- Criterios de Ámsterdam I/II.
- Criterios de Bethesda modificados con:
  - Inestabilidad de microsatélites o
  - Pérdida de expresión inmunohistoquímica de las proteínas MMR.

- Portadores de mutaciones en los genes MLH1, MSH2 y MSH6.

Se incluyeron individuos afectados de cáncer (casos índice o no) e individuos sanos pertenecientes a familias con CCHNP, independientemente de tener mutación germinal identificada o no.

## Variabes analizadas

- Colectomía profiláctica.
- Indicación de recomendación de colonoscopia.
- Indicación de colonoscopia realizada.
- Histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica.
- Indicación de cribado ginecológico (exploración ginecológica, ecografía transvaginal y aspirado endometrial).
- Indicación de cribado ginecológico realizado (exploración ginecológica, ecografía transvaginal y aspirado endometrial).
- Indicación de cirugía de cáncer de endometrio.
- Indicación de otras recomendaciones de cribado.
- Tipo de otro seguimiento indicado.
- Indicación de diagnóstico de cáncer.

## Descripción del procedimiento

Se indicaron recomendaciones de cribado de alto riesgo a todos los individuos con diagnóstico clínico definitivo o con diagnóstico genético de CCHNP, siguiendo las pautas de las guías internacionales. Las recomendaciones de cribado aparecen reflejadas en la tabla 1.

**Tabla 1. Recomendaciones de cribado de alto riesgo de CCHNP.**

| Tumor                 | Exploración  | Edad de Comienzo    | Intervalos |
|-----------------------|--|---------------------|------------|
| Colon                 | Colonoscopia   | 25 años             | 2 años     |
|                       |  | A partir de 40 años | 1 año      |
| Endometrio (+ ovario) | Examen ginecológico<br>Ecografía transvaginal<br>Aspirado endometrial+ | 35 años             | 1 año      |
| Estómago*             | Gastroscopia   | 35 años             | 2 años     |
| T. urinario*          | Ecografía<br>Análisis de orina   | 35 años             | 2 años     |

\*Sólo si hay casos afectados en la familia de este tipo de tumores.

+Sólo sugerido por algunos autores.

A los individuos que cumplían criterios de Ámsterdam I sin alteración de la inestabilidad de microsatélites ni pérdida de la expresión de ninguna proteína MMR, sólo se les dio recomendaciones de cribado de CCR: realización de colonoscopia trienal a partir de los 45 años o 5 años antes del primer diagnóstico de cáncer en la familia.

A todos los individuos considerados con diagnóstico clínico definitivo y/o genético de CCHNP se les informó de las opciones, ventajas, limitaciones y riesgos de los tratamientos quirúrgicos profilácticos (colectomía y/o histerectomía

y salpingo-ooforectomía bilateral). La realización de alguna de estas intervenciones se basó siempre en una decisión personal del interesado, una vez informado.

La evaluación de la adherencia a las pruebas de cribado se realizó por entrevista personal o telefónica estructurada. Cuando se habían diagnosticado alteraciones en alguna de las pruebas realizadas, es decir, lesiones premalignas (generalmente pólipos adenomatosos) o neoplasias, se solicitaban informes clínico-patológicos y/o se realizaba una revisión de la historia clínica del individuo en cuestión.

## Análisis estadístico

Se aplicó la estadística descriptiva para todas las variables estudiadas.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se hizo a través de frecuencias relativas (porcentajes).

La comparación de las variables cualitativas se realizó por la prueba de la chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher; mientras que para la comparación de las variables cuanti-

tativas se utilizó el test de la T de Student. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo.

La relación entre variables se estudió por medio de análisis univariantes. Las variables relacionadas se introdujeron en modelos multivariantes de regresión logística.

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete SPSS (SPSS Software; SPSS Inc., Chicago, IL).

# Resultados

## Adherencia a las recomendaciones de seguimiento

**Tiempo y estado del seguimiento de los individuos estudiados.** El tiempo medio de seguimiento desde el inicio del cribado en los individuos de alto riesgo de cáncer de colon

hereditario no polipósico fue de  $27,57 \pm 10,9$  meses (rango de 1 a 49,13 meses).

## Seguimiento Colonoscópico

**Cumplimiento de las recomendaciones de cribado colonoscópico.**

El seguimiento colonoscópico se indicó en 167 individuos. En cuatro individuos se retrasó el momento de inicio del cribado por tener una edad inferior a 25 años. De los 163 restantes, 125 (77%) se realizaron al menos una colonoscopia de cribado; 36 individuos (22%) no se realizaron ninguna colonoscopia durante el seguimiento y en 2 casos se desconoce si se realizaron el cribado colonoscópico o no.

De los 163 individuos con indicación de cribado colonoscópico, 99 individuos (57,2%) siguieron las recomendaciones pautadas. Dieciséis individuos (10%) se realizaron, al menos, una colonoscopia de cribado más de lo que les correspondía según la pauta recomendada. Treinta y seis individuos (22%) no se habían realizado ninguna colonoscopia de cribado por el momento. Cincuenta y tres individuos (33%) habían fallado en realizarse una colonoscopia de las que se les recomendaron. Entre los individuos a los que se les reco-

mendaron dos o más colonoscopias ( $n=114$ ), 27 individuos (27%) fallaron en realizarse más de una colonoscopia.

**Variables que influyen en el cumplimiento del cribado colonoscópico.**

### • Factores sociodemográficos.

Ningún factor demográfico de los analizados se relacionó de forma estadísticamente significativa con una mayor adhesión al seguimiento.

### • Antecedentes personales.

Analizando qué factores personales se relacionaban con un mayor cumplimiento de las pruebas de cribado colonoscópico, los individuos a riesgo que no habían sido diagnosticados de cáncer (67,1% vs 50% los casos índice y 41,2% los familiares con cáncer;  $P=0,044$ ) y los no afectados en la primera visita a nuestra consulta (48,2% vs 67,1%;  $p=0,016$ ), se adherían a las recomendaciones de forma significativa.

- **Antecedentes familiares.**

En cuanto a los antecedentes familiares que influían en el seguimiento adecuado de la colonoscopia de cribado, una edad menor a 40 años en el primer diagnóstico de cáncer en la familia (67,2% vs 50%;  $p=0,030$ ) y tener  $\geq 2$  familiares de segundo grado afectados de cáncer de colon

(66,7% vs 48,1%;  $p=0,02$ ), se relacionaban de manera significativa con el seguimiento de las recomendaciones.

Con las variables analizadas no se pudo desarrollar un modelo que predijera qué individuos cumplirían mejor las recomendaciones del cribado colonoscópico.

## Seguimiento Ginecológico

### Cumplimiento de las recomendaciones de seguimiento ginecológico.

De las 91 mujeres con seguimiento ginecológico, 40 individuos (44%) siguieron las recomendaciones de cribado ginecológico (exploración ginecológica y ecografía transvaginal). Tres mujeres (6,5%) se realizaron al menos una revisión ginecológica más de lo que les correspondía según la pauta recomendada. Trece mujeres (14,3%) no se habían realizado ningún tipo de cribado ginecológico durante el seguimiento. Treinta y cinco mujeres (38,46%) no se realizaron una revisión ginecológica de las que se les recomendó. Entre las 67 mujeres a las que se les recomendaron dos o más revisiones de cribado ginecológico, 24 (35,8%) fallaron en realizarse más de una de las revisiones.

### Variables que influyen en el cumplimiento del cribado ginecológico.

- **Datos sociodemográficos.**

Ninguno de los datos sociodemográficos analizados se relacionó de forma estadísticamente significativa con la adherencia a las pruebas de cribado ginecológico.

- **Antecedentes personales.**

Al analizar cuáles de los antecedentes personales se asociaban con un mayor cumplimiento de las pruebas de cribado ginecológico recomendadas, se observó que sólo los individuos que no eran casos índice (53,8% vs 30,8%;  $p=0,028$ ), y los que eran familiares con un cáncer diagnosticado (58,3%, vs 52,5% vs 30,8%;  $p=0,028$ ), se adherían de forma adecuada al seguimiento establecido.

- **Antecedentes familiares.**

En cuanto a los antecedentes familiares relacionados con un seguimiento adecuado de las pruebas de cribado ginecológico aconsejadas, sólo tener  $\geq 2$  familiares de primer grado afectados de cáncer de endometrio, se asoció con una adhesión adecuada (80% vs 56,3 y 35,4%;  $p=0,009$ ).

### Adherencia a otros tipos de cribados.

En la serie analizada, del total de 177 individuos con indicación de algún tipo de cribado, se recomendó, a partir de los 35 años, la realización de cribado urológico (ecografía urológica y citologías de orina) y de cáncer gástrico (gastroscopia) en 43 casos (24%). Todos estos individuos tenían antecedentes familiares de cáncer gástrico y/o de vías urinarias (pelvis renal y/o uréter). De ellos, en 31 casos (72%) se indicó la realización de gastroscopias de cribado; y en 16 casos, de pruebas de cribado urológico (36%). En 4 casos se indicó la realización de cribado urológico y gastroscopias.

### Cribado del cáncer de estómago.

De los 31 individuos incluidos en el cribado de cáncer de estómago, sólo 3 (10%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada. Uno se realizó una gastroscopia no pautada. Diecisiete (55%) fallaron en realizarse una gastroscopia de las que se les indicó. En los 13 individuos que se recomendó la realización de dos gastroscopias, 10 (77%) no se realizaron ninguna.

### Cribado del cáncer de vías urinarias.

De los 16 individuos incluidos en el cribado de los tumores urológicos, 6 (38%) cumplieron las recomendaciones a la frecuencia pautada.

## Impacto de las Recomendaciones de Cribado

### Detección de lesiones precancerosas y cáncer por el cribado.

De los 125 individuos que se realizaron al menos una colonoscopia durante el periodo de seguimiento del cribado colonoscópico, a 33 individuos (26%) se les detectó, como mínimo, un adenoma colónico.

De los 125 individuos con indicación de cribado colo-

noscpico que se realizaron alguna colonoscopia durante el periodo de seguimiento, 5 (4%) fueron diagnosticados de cáncer colorrectal; uno de ellos tenía dos tumores sincrónicos.

De las 91 mujeres que se realizaron alguna vez las exploraciones recomendadas del cribado ginecológico de CCHNP, 3 (3%) se diagnosticaron de cáncer de endometrio.

## Premios y Becas

En dos casos se sospechó el diagnóstico de cáncer de endometrio con la primera exploración ginecológica incluyendo ecografía transvaginal, y se confirmó con la realización de un aspirado endometrial. En otro caso hubo sospecha clínica de malignidad, pero el aspirado resultó normal y el diagnóstico no llegó a confirmarse. El tercer caso diagnosticado de cáncer de endometrio se detectó por una histerectomía y salpingo-ooforectomía profiláctica.

No se detectaron lesiones precancerosas ni cáncer de estómago en ninguno de los 6 individuos a los que se les realizaron gastroscopias de cribado durante el periodo de seguimiento.

De los 16 individuos con indicación de cribado de tu-

mores urológicos, sólo 7 se realizaron las exploraciones pautadas en alguna ocasión. En ninguna de las exploraciones de cribado de los tumores urológicos se señalaron anomalías.

### Impacto de las cirugías profilácticas.

Durante el periodo de seguimiento sólo se realizó una histerectomía y salpingo-ooforectomía profiláctica, en una paciente diagnosticada de cáncer de colon. El cáncer de colon de esta paciente se había diagnosticado por una colonoscopia de cribado. La histerectomía y salpingo-ooforectomía se realizó en el mismo momento que la colectomía. La pieza quirúrgica de histerectomía mostró un cáncer de endometrio estadio IA.

## Conclusiones

- El cumplimiento de las recomendaciones de cribado colonoscópico y ginecológico es del 57,2% y 44%, respectivamente. La recomendación de aspirado endometrial para el cribado de cáncer de endometrio casi no se realiza (3/91). La adherencia a las recomendaciones de cribado de cáncer de estómago y de tumores de vías urinarias es muy baja (10% y 38%, respectivamente).
- Los familiares a riesgo cumplen mejor las recomendaciones de cribado colonoscópico que los individuos que han tenido cáncer previamente. La edad menor a 40 años del primer diagnóstico de cáncer en la familia y tener dos o más familiares de segundo grado afectados de cáncer colorrectal también se relacionaron con el cumplimiento de las recomendaciones de cribado colonoscópico.
- El número de familiares con cáncer de endometrio aumenta la probabilidad de adherirse a las recomendaciones del cribado ginecológico con exploración ginecológica y ecografía transvaginal.
- La identificación de una mutación germinal no influye en el cumplimiento del cribado colonoscópico ni ginecológico para el cáncer de colon hereditario no polipósico.
- El cribado colonoscópico es eficaz para diagnosticar adenomas (33 de 125 individuos) y cáncer colorrectal (5 de 125 individuos).
- La histerectomía profiláctica permite detectar tumores de endometrio en estadios precoces en mujeres con cáncer de colon hereditario no polipósico (1 cáncer de endometrio estadio IA en una única histerectomía profiláctica realizada).

## Bibliografía

Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM. Toward a consensus in molecular diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *J Natl Cancer Inst* 2007;99:261-263.

Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;296:1507-1517.

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(6):1453-6.

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(16):1979-1985.

Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet.* 2007 Jun;44(6):353-7.

Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118(5):829-834.

De Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002;45(12):1588-1594.

Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005;331(7524):1047-1054.