

Síndrome de Lynch: Información para familias con variante patogénica en el gen Homólogo MutL1 (*MLH1* - en inglés)

El propósito de este folleto es brindarle información detallada sobre el resultado de su prueba genética, que puede leer y analizar con sus proveedores médicos. Los investigadores continuarán estudiando el gen *MLH1*, por lo tanto por favor consulte con sus proveedores médicos una vez al año para aprender cualquier información nueva que pueda ser importante para usted y los miembros de su familia. (Por favor, consulte la última página para encontrar un glosario de los términos médicos subrayados en este documento).

Usted tiene una variante patogénica en el gen *MLH1*. Esto significa que usted tiene el síndrome de Lynch (también conocido como síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC - en inglés)).

¿Qué es el cáncer hereditario?

- El cáncer es una enfermedad común. Una de cada 3 personas en los Estados Unidos desarrollará algún tipo de cáncer en algún momento de su vida.
- Aproximadamente entre el 5 y el 10 % de los tipos de cáncer (hasta 1 de cada 10) son hereditarios. Un cáncer hereditario se produce cuando una persona nace con una variante patogénica (también conocida como una mutación) en un gen que aumenta la probabilidad de desarrollar ciertos tipos de cáncer. Una variante patogénica se puede transmitir de una generación a la siguiente.
- Normalmente, las familias con una variante patogénica *MLH1* tienen una o más de las siguientes características:
 - Cáncer de colon y/o pólipos de colon precancerosos (a menudo ocurren antes de los 50 años)
 - Cáncer de endometrio (uterino)
 - Cáncer de estómago (gástrico)
 - Cáncer de ovarios
 - Personas con más de uno de los cánceres enumerados anteriormente
 - Varios miembros de la familia con cáncer de colon u otros cánceres relacionados con el síndrome de Lynch
 - Cánceres relacionados con el síndrome de Lynch en varias generaciones de una familia.

¿Qué es una variante patogénica?

- ADN es nuestro material genético que se transmite de los padres a los/as hijos/as. Contiene las instrucciones sobre cómo nuestros cuerpos se desarrollan, crecen y funcionan. Un gen es una pequeña porción de ADN que desempeña una función específica en el cuerpo. Algunos genes determinan características como el color de los ojos o la estatura, mientras que otros genes están relacionados con nuestra salud.
- Todos tenemos variaciones en nuestros genes que nos hacen distintos los unos de los otros. La mayoría de estas variaciones no cambian la forma en que funcionan nuestros genes. Sin embargo, algunas variaciones

impiden que un gen funcione apropiadamente. Este tipo de variación se denomina variante patogénica o mutación.

¿Por qué tener esta variante patogénica aumenta el riesgo de padecer cáncer?

- La función del gen *MLH1* es prevenir cáncer. Se le denomina gen supresor de tumores. *MLH1* es un tipo de gen supresor de tumores conocido como gen de reparación de desajuste del ADN. Cuando funcionan correctamente, los genes supresores de tumores ayudan a prevenir el cáncer controlando el crecimiento y la división de las células.
- Las personas nacidas con una variante patogénica *MLH1* sólo tienen una copia funcional del gen *MLH1*, por lo que el riesgo de cáncer es superior al promedio.

¿Cuáles son los riesgos de cáncer relacionados con esta variante patogénica?

- Las personas nacidas con una variante patogénica *MLH1* (que padecen el síndrome de Lynch) tienen mayores riesgos de determinados tipos de cáncer que se describen en el cuadro siguiente.

Cuadro: **Riesgo de cáncer de por vida (probabilidad de contraer cáncer en cualquier momento durante la vida)**

	Personas que no tienen una variante patogénica	Personas que tienen una variante patogénica <i>MLH1</i>
Cáncer de colon	4.2%	46-61%
Cáncer de endometrio (uterino)	3.1%	34-54%
Cáncer gástrico (estómago)	<1%	5-7%
Cáncer de ovarios	1.3%	4-20%
Cáncer de vías biliares	<1%	1.9-3.7%
Cáncer de pelvis renal y/o uréter	No disponible	0.2-5%
Cáncer de vejiga	2.4%	2-7%
Cáncer de intestino delgado	<1%	0.4-11%
Cáncer de cerebro/sistema nervioso central	<1%	0.7-1.7%
Cáncer de páncreas	1.6%	6.2%
Cáncer de próstata	12.6%	4.4-13.8%

National Comprehensive Cancer Network Genetic/Familial High-Risk Assessment: Guía colorrectal, versión 1.2023

*Estos riesgos se basan en personas que no se sometieron a pruebas de detección periódicas o a otros tratamientos, como la cirugía de reducción del riesgo.

- Los números anteriores se muestran como un rango. Esto se debe a que no todas las familias/personas tienen exactamente el mismo grado de riesgo. Los riesgos pueden verse afectados por factores ambientales, de estilo de vida, antecedentes médicos personales, antecedentes familiares de cáncer y otros factores genéticos o desconocidos.
- Algunas familias también pueden tener un mayor riesgo de padecer ciertos tipos de tumores de piel, como las neoplasias sebáceas.
- Las personas que nacen con una variante patogénica *de MLH1* también tienen un mayor riesgo de desarrollar pólipos precancerosos en el colon, llamados adenomas. Un adenoma es un crecimiento precanceroso y, si no se elimina, puede convertirse en un cáncer de colon.

¿Es posible corregir la variante patogénica?

Desafortunadamente, todavía no es posible corregir una variante patogénica en el gen *MLH1*. Sin embargo, es posible cambiar su atención médica y ciertos aspectos de su estilo de vida. Su(s) proveedor(es) de atención de salud trabajarán con usted para analizar estas opciones y preparar un plan de atención médica que sea adecuado.

¿Cuáles son las recomendaciones de atención médica?

Las recomendaciones de atención médica para personas con una variante patogénica *MLH1* se dividen en tres categorías:



seguimiento, cirugía y medicamentos.

Seguimiento:

El objetivo de este seguimiento (también denominado “detección”) es diagnosticar el cáncer en la etapa más temprana posible. Aunque los científicos y los médicos no pueden prevenir el desarrollo de un cáncer, la detección temprana es importante. Cuando un cáncer se detecta temprano, es más probable que su tratamiento sea exitoso. Existen muy buenos métodos de seguimiento para algunos tipos de cáncer, pero no para todos.

En el cuadro siguiente se presentan las recomendaciones de seguimiento para las personas con una variante patógena *MLH1* (adaptadas de National Comprehensive Cancer Network Genetic/Familial High-Risk Assessment: Guía colorrectal, versión 1.2023). *Por favor, tenga en cuenta que estas son pautas generales. Las pautas específicas para cada paciente y familia pueden diferir.*

Tipo de cáncer	Recomendaciones de seguimiento
Cáncer de colon	La colonoscopia comienza a los 20-25 años (o antes en función de los antecedentes familiares); se repite cada 1-2 años.
Cáncer de endometrio (uterino)	No se ha demostrado ningún beneficio de las pruebas de detección. Considere la biopsia endometrial cada 1-2 años a partir de los 30-35 años. Respuesta rápida a los síntomas (ej., sangrado anormal)
Cánceres gástricos y gastrointestinales superiores (intestino delgado)	Según los antecedentes personales y familiares, considerar la endoscopia superior. cada 2-4 años, a partir de los 30-40 años.
Cáncer de ovarios	No se ha demostrado ningún beneficio de las pruebas de detección. Seguimiento cercano con un ginecólogo. Respuesta rápida a los síntomas (ej., hinchazón). Para las pacientes que no se han sometido a cirugía de ovarios para reducir el riesgo, considere la ecografía trans-vaginal y el análisis de sangre CA-125.
Cáncer urotelial	No se ha demostrado ningún beneficio de las pruebas de detección. En función de los antecedentes familiares, considere la posibilidad de realizar análisis de orina anuales a partir de los 30-35 años.
Cáncer del sistema nervioso central	Educación sobre indicios y síntomas de cáncer neurológico con respuesta rápida a los síntomas.
Cáncer de páncreas	Cuando corresponda, analice las pautas de detección del cáncer de páncreas con su proveedor de atención médica a partir de los 50 años (o antes según sus antecedentes familiares).
Cáncer de próstata	Según los antecedentes familiares, comience a tomar decisiones conjuntas sobre la detección del cáncer de próstata a los 40 años y considere la posibilidad de realizar la detección a intervalos anuales en lugar de cada dos años.
Tumores de piel	Considere la posibilidad de realizar un examen de la piel cada 1-2 años con un proveedor de atención médica capacitado en identificar las manifestaciones cutáneas asociadas a Lynch. La edad para iniciar el seguimiento es incierta y puede individualizarse.



Opciones de cirugía para la reducción de riesgos:

El objetivo de la cirugía para la reducción de riesgos es disminuir el riesgo de cáncer mediante la extracción de tejido sano antes de que se desarrolle el cáncer. A esto también se le denomina cirugía profiláctica. La cirugía para reducir el riesgo no elimina la probabilidad de contraer cáncer, pero reduce en gran medida la posibilidad.

- **Histerectomía:** Esta cirugía extirpa el útero para reducir el riesgo de cáncer de endometrio (cáncer del revestimiento del útero). La histerectomía debe discutirse con todos los pacientes que portan una variante patogénica *MLH1*. Aquellos que planean tener hijos pueden considerar esta cirugía cuando terminen de tener hijos/as.
- **Salpingo-ooforectomía bilateral con reducción del riesgo (RRBSO - en inglés):** Esta cirugía extirpa los ovarios y las trompas de Falopio para reducir el riesgo de cáncer de ovario. El momento de RRBSO debe individualizarse en función de si ha finalizado el periodo de maternidad, los antecedentes médicos personales y los antecedentes familiares. Incluso después de RRBSO, todavía existe un riesgo pequeño (1%-5%) de padecer un cáncer poco común llamado cáncer peritoneal primario (cáncer del revestimiento abdominal que se comporta como el cáncer de ovario).
- **Colectomía:** Esta cirugía extirpa la totalidad o parte del colon (intestino grueso) para reducir el riesgo de cáncer de colon. La colectomía suele ser necesaria cuando una persona desarrolla un gran número de pólipos que no pueden tratarse solo con la colonoscopia. El momento oportuno de una colectomía depende de la edad, la cantidad de pólipos y otros factores.

Esta cirugía también puede recomendarse en pacientes que han desarrollado cáncer de colon y tienen síndrome de Lynch. Existen diferentes tipos de procedimientos para la extirpación del colon y/o del recto que se deben hablar con un gastroenterólogo y un cirujano con formación especializada. La mayoría de las cirugías de colectomía no requieren una bolsa externa permanente.

Medicamentos (quimio-prevención):

En algunos casos, se pueden recetar medicamentos para reducir la probabilidad de desarrollar cáncer.

- **Aspirina:** Las investigaciones muestran que la aspirina puede reducir la probabilidad de cáncer de colon en personas con síndrome de Lynch. Sin embargo, aún queda mucho por aprender sobre el uso de aspirina en personas con síndrome de Lynch, y puede o no ser adecuado para usted. **El uso de aspirina no es apropiado para todo el mundo y no debe tomarse sin consultar primero con su proveedor de atención médica.**

¿A quién debo consultar para recibir atención médica?

Es importante encontrar proveedores de atención médica en los que confíe para recibir atención de seguimiento a largo plazo. Es posible que sus proveedores de atención primaria puedan brindarle parte de esta atención. En algunos casos, es posible que deba consultar a proveedores médicos especializados. Con mucho gusto le brindaremos derivaciones con especialistas en Mass General, según sea necesario.

¿Cómo puedo llevar un estilo de vida saludable para reducir el riesgo de desarrollar cáncer?

Todas las personas deberían seguir un estilo de vida saludable, pero esto puede ser incluso de mayor importancia para una persona que presenta un mayor riesgo de padecer cáncer. De acuerdo con American Cancer Society, un estilo de vida saludable incluye:

- Evitar el tabaco.
- Mantener un peso saludable.
- Participar en actividades físicas de forma regular.
- Mantener una dieta saludable con un consumo abundante de frutas y verduras.
- Limitar a no más de 1-2 bebidas alcohólicas por día.
- Proteger su piel y ojos del sol.
- Conocer su propio cuerpo y sus antecedentes médicos, familiares y sus riesgos.
- Realizar revisiones y pruebas de detección de cáncer con regularidad.



¿Cuáles son las probabilidades de que mis familiares también tengan la variante patógena?

- **Sus hijos/as:** Cada uno de sus hijos/as tiene un 50% de probabilidades de heredar la copia normal (funcional) del gen *MLH1* y un 50% de probabilidades de heredar la variante patógena *MLH1* (la copia no funcional). Las variantes patógenas *de MLH1* no están relacionadas con los cánceres infantiles y no cambiarán el plan de atención médica de una persona hasta los 20-25 años. Por lo tanto, no se recomienda realizar pruebas a niños/as (menores de 18 años) para detectar variantes patógenas *MLH1*.
 - En circunstancias muy raras, cuando ambos padres son portadores de una variante patógena *de MLH1*, un/a hijo/a puede heredar una enfermedad llamada Deficiencia de reparación de desajuste constitutivo (CMMRD - en inglés). Por favor, comuníquese con su asesor genético si tiene preguntas o inquietudes sobre CMMRD.
- **Sus hermanos/as y otros parientes:** En la mayoría de los casos, los/as hermanos/as de una persona con una variante patógena en el gen *MLH1* tienen una probabilidad del 50% de tener la misma variante patógena. Además, otros familiares (como padres/madres, primos, tías, tíos) también pueden correr el riesgo de tener la variante patógena.
- **Planificación familiar:** Las personas con variantes patógenas *de MLH1* pueden tener inquietudes acerca de transmitir una variante patógena *de MLH1* a un/a hijo/a. Existen opciones reproductivas que pueden emplearse para reducir la probabilidad de transmitirle una variante patógena *MLH1* a un/a hijo/a. Si está interesado en obtener más información sobre estas opciones, por favor, comuníquese con su asesor genético para obtener una consulta.

La carta que recibió de su asesor genético le brindará recomendaciones más específicas sobre qué parientes son candidatos para someterse a pruebas genéticas. Sin embargo, por favor no dude en contactarnos si tiene preguntas adicionales.

¿Dónde puedo obtener información adicional?

No dude en contactarnos si tiene alguna pregunta o le gustaría recibir recursos adicionales. A algunas personas les resulta útil hablar con otras personas con variantes patógenas *MLH1* que tienen inquietudes similares. Con mucho gusto podemos coordinar esto para usted, si le interesa.

La siguiente es una lista de fuentes de información adicionales:

Center for Cancer Risk Assessment
Centro para Evaluación del Riesgo de Cáncer
Mass General Cancer Center
Centro de Cáncer de Mass General
www.massgeneral.org/ccra
(617) 724-1971

American Cancer Society
Sociedad Americana del Cáncer
www.cancer.org
(800) 227-2345

Lynch Syndrome International
<https://rarediseases.org/non-member-patient/lynch-syndrome-international/>

AliveAndKickn
Haworth, NJ 07641
aliveandkickn.org



Glosario de términos de genética del cáncer:

- **Célula:** La unidad básica estructural y funcional de cualquier ser vivo. Cada célula es un pequeño recipiente de sustancias químicas y agua envueltos en una membrana. El cuerpo humano está compuesto por 100 trillones de células que forman todas las partes del cuerpo, como los órganos, huesos y sangre.
- **ADN:** El ácido desoxirribonucleico, o ADN, es el material genético que se transmite de un/a padre/madre a hijo/a, el cual proporciona las instrucciones sobre cómo se desarrollan, crecen y funcionan nuestros cuerpos a diario.
- **Detección temprana:** El proceso de detectar el cáncer cuando recién está comenzando a desarrollarse.
- **Gen:** Un gen es una pequeña porción de ADN que brinda instrucciones para un rasgo específico.
- **Rasgo heredado:** Una característica o rasgo que se transmite de un/a padre/madre a su hijo/a.
- **Riesgo de cáncer de por vida:** La probabilidad de que una persona desarrolle cáncer durante su vida. En ocasiones, esto se define como la probabilidad de desarrollar cáncer a la edad de 75 u 80 años.
- **Variante patógena:** Un cambio en un gen que impide su funcionamiento correcto. También se denomina mutación.
- **Cirugía para reducción de riesgos:** Cirugía para extirpar tejidos u órganos sanos antes de que se desarrolle el cáncer. También se le llama cirugía profiláctica.
- **Seguimiento:** Pruebas de detección o procedimientos para detectar señales tempranas de desarrollo o reaparición del cáncer (recurrencia).
- **Síndrome:** Conjunto de señales y síntomas que aparecen en conjunto y caracterizan una enfermedad o afección médica.
- **Gen supresor de tumores:** Al funcionar de manera apropiada, los genes supresores de tumores previenen el desarrollo del cáncer al controlar el crecimiento de las células.
 - Genes reparadores de desajustes (MMR - en inglés): Hay muchos tipos de genes supresores de tumores y los genes MMR son solo un tipo. Cuando se produce nuevo ADN en una célula, los genes MMR ayudan a corregir las nuevas cadenas de ADN para detectar y corregir errores.

