

Gratu Amaierako Lana  
Medikuntza Gradua

# Lynch sindromea: errebisio bibliografikoa eta Basurtuko Ospitale Unibertsitarioaren esperientzia

Egilea:

NAGORE TORRE LONGO

Zuzendaria:

AINARA MERINO ZUBIZARRETA

Laguntzailea:

GEMMA PEÑA ORMAECHEA



## LABURPENA

**Sarrera eta helburua:** Lynch sindromea herentzia autosomiko gainartzailea duen gaixotasuna da non DNA-aren konponketan parte hartzen duten geneen mutazioa ematen den. Horren ondorioz, kolon eta ondesteko minbiziaren garapen goiztiarra, kartzinogenesi azkarra eta minbizia sinkroniko zein metakronikoak pairatzeko arriskua areagotzen da. Aurreko ezaugarri kontuan harturik, lanaren helburua nagusiak aurrekari familiarren datuak jasotzea, kolon eta ondesteko minbiziaren inpaktua zein minbizia ginekologikoen prebalentzia aztertzea dira.

**Metodoak eta materialak:** Izaera erretrospektibodun behaketa-ikerketa egin da. Lagina 2021. urtean Basurtuko Ospitalean, zehazki Digestibo zerbitzuan burutzen diren arrisku altuko kontsultan, atenditutako Lynch sindromedun pazienteek osatzen dute, guztira 65 paziente. Aztertu diren aldagaiak mutazio mota ohikoena, aurrekari familiarrak, kolon eta ondesteko minbizia, minbizia ginekologikoak eta beste motako minbiziak izan dira.

**Emaitzak:** Lagina osatzen duten pazienteen batez besteko adina 53,25 urte izan dira, %38,46-a gizonezko eta %61,54-a emakumezkoak izan direlarik. Mutazio mota ohikoena MSH2 izan da; izan ere, 26 paziente mutazio honen eramaile dira. Aurrekari familiarren zein pertsonalen azterketan, gehiengoak bakarrik berrikusitako Bethesda jarraibideak betetzen dituzte (%84,61). Kolon eta ondesteko minbiziari dagokionez, pairatu duten pazienteen portzentaia %27,70-a izan da, batez ere 50 urtetik aurrera eta MSH2 mutazio eramaile izanda. Horrekin batera, kokapen ohikoena kolon proximala izan da (%66,67), batez ere itsua eta goranzko kolonak. Gainera, nagusitu den kirurgia mota kolektomia partziala izan da. Minbizia ginekologikoei dagokionez, endometriko minbizia (%37,5) eta obarioko minbizia (%2,5) aztertu dira, adin tarterik ohikoenak 50 urtetik aurrera eta 40-49 adin tartea izan direlarik, hurrenez hurren. Azkenik, beste motako minbiziak garatzeko arrisku handitua dela eta, honen inguruko azterketa burutu da: urdaileko minbizia %1,54-a, ureter edo giltzurrun pelbis minbizia %1,54-a eta azaleko minbizia %15,38-a deskribatu dira.

**Ondorioak:** Errebisio bibliografikoan deskribatutako aldagai gehienak gure emaitzetan errepikatzen direla ondorioztatu da. Salbuespena kolon eta ondesteko, endometriko eta obarioko minbizien prebalentziak dira, zeinetan minbizia garatzeko

arrisku handiagoa espero zen. Horrek, lagina osatzen duten pazienteen jarraipenen garrantzia isladatzen du, minbizien diagnostiko goiztiarra egiteko eta ondorioz, morbiditatea eta mortalitatea murrizteko.

## AURKIBIDEA

|   |    |
|---|----|
| <b>1. SARRERA</b> .....   | 1  |
| <b>1.1. Kontzeptua</b> .....  | 1  |
| <b>1.2. Epidemiologia</b> .....                                     | 1  |
| <b>1.3. Kaltea sortzeko mekanismoa</b> .....                        | 1  |
| <b>1.4. Ezaugarriak</b> .....                                       | 2  |
| <b>1.5. Diagnostikoa</b> .....                                      | 2  |
| <b>1.6. Jarraipen endoskopikoa</b> .....                            | 2  |
| <b>1.7. Tratamendua</b> .....                                       | 3  |
| <b>1.8. Kimioprofilaxia</b> .....                                   | 3  |
| <b>2. ARRISKU ALTUKO PAZIENTEEN DIAGNOSTIKOA</b> .....              | 4  |
| <b>2.1. Kriterio klinikoak</b> .....                                | 4  |
| <b>2.2. Ikerketa molekularrak</b> .....                             | 6  |
| <b>2.3. Analisi genetikoak</b> .....                                | 8  |
| <b>3. KOLON ETA ONDESTEKO MINBIZIA: JARRAIPEN ENDOSKOPIKOA</b> .... | 10 |
| <b>3.1. Endoskopia eta kalitate estandarrak</b> .....               | 11 |
| <b>3.2. Hasteko adina</b> .....                                     | 14 |
| <b>3.3. Kolonoskopien arteko denbora</b> .....                      | 15 |
| <b>3.4. Irudi teknika aurreratuen erabilera</b> .....               | 16 |
| <b>4. LYNCH SINDROMEAREN ETA MINBIZIA GINEKOLOGIKOAK</b> .....      | 17 |
| <b>4.1. Gertakizun zentinelak</b> .....                             | 17 |
| <b>4.2. Lynch sindromearen baheketa</b> .....                       | 18 |
| <b>4.3. Bigilantzia ginekologikoaren garrantzia</b> .....           | 20 |
| <b>4.4. Jarraipena eta neurri profilaktiboak</b> .....              | 20 |
| 4.4.1. Jarraipena .....   | 20 |
| 4.4.2. Kirurgia profilaktikoa .....                                 | 21 |
| <b>5. BESTE MINBIZIAK: JARRAIPENIK BURUTZEN DA?</b> .....           | 22 |
| <b>5.1. Urdaileko minbizia</b> .....                                | 22 |
| <b>5.2. Heste-meheko minbizia</b> .....                             | 23 |
| <b>5.3. Gernu-sistemako minbizia</b> .....                          | 23 |
| <b>5.4. Areako minbizia</b> .....                                   | 24 |
| <b>5.5. Azaleko minbizia</b> .....                                  | 24 |
| <b>6. HELBURUAK</b> .....   | 24 |
| <b>7. METODOAK ETA MATERIALAK</b> .....                             | 25 |

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| <b>8. EMAITZAK .....</b>      | <b>26</b> |
| <b>9. EZTABAIDA .....</b>     | <b>32</b> |
| <b>10. ONDORIOAK .....</b>    | <b>38</b> |
| <b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b> | <b>39</b> |

## **1. SARRERA**

### **1.1. KONTZEPTUA**

Lynch sindromea herentzia autosomiko gainartzailea duen entitatea da eta tumore mota ezberdinen garapena aldez aurretik eragiten du. Gaur egun, Lynch sindromea heredatutako kolon eta ondesteko minbiziaren formarik ohikoena da, aipatutako minbizien %1-3-a eragiten duelarik (1).

### **1.2. EPIDEMIOLOGIA**

Europar mutaturako geneen eramaileen prebalentzia 1/300-ekoa dela estimatzen da, hots, 2 eta 5 milioi artekoa (2).

### **1.3. KALTEA SORTZEKO MEKANISMOA**

Kalte sortzeko mekanismoari dagokionez, orokorrean azalduta, DNA-aren (azido desoxirribonukleikoaren) konponketan parte hartzen duten gene batzuen mutazio germinala eragiten du (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 eta EPCAM), konponketa sistema hau DNA-aren erreplikazio zelularren integritatea mantentzeko funtsezkoa delarik. Aipatutako gene hauen mutazioak dituzten pertsonak haien bizitzan zehar kolon eta ondesteko minbizia pairatzeko %60-80-ko arriskua dute (1).

Gehiago sakonduz, konponketa mekanismo hau (MMR, ingelesez Mismatch Repair) zelula osasuntsu eta normal guztien barruan dagoen sistema bat da, DNA-an gerta daitezke akatsak zuzentzen dituena. Sistema proteina deitzen diren substantzia kimiko espezializatu ezberdinez osatuta dago, proteina ohikoenak MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 eta EPCAM deitzen direlarik (3).

Konponketa mekanismoak DNA-an bat egiten ez duten baseak, insertzioak edo delezioak antzeman eta zuzentzen ditu. Lynch sindromea pairatzen duten pazienteetan, MMR genea hartutako bigarren bariante patogeniko batekin konbinatzen denean, kaltetutako zeluletan MMR funtzioaren galera ematen da. Galera honek, hipermutabilitatea eta ondorioz, mutazio tasak 100-etik 1000-ra handitzeak eragiten du. Izan ere, bat egiten ez duten baseen konponketarik ez da gertatzen eta insertzio edo

delekzioen akatsek, errepikatutako sekuentzietan eragindako luzeera aldaketen ondorioz, mikrosateliten ezegonkortasuna eragiten dute. Akats hauez gain, DNA-an ematen diren kalteen aurrean apoptosiaren aktibizazioaren suszeptibilitatea murrizten da (3).

#### **1.4. EZAUGARRIAK**

Lynch sindromea kolon eta ondesteko minbiziaren garapen goiztiarrak, kartzinogenesi azkarrak eta minbizia sinkroniko edo metakronikoak izateko joera handiak bereizten dute. Horrez gain, beste minbizia mota batzuk pairatzeko arriskua areagotuta agertzen da, bereziki endometriko minbizia. Endometriko minbizia emakumeen artean bigarren minbizia ohikoena da eta Lynch sindromea pairatzen duten pazienteetan bizitzan zehar estimatutako arriskua %40-60 artekoa da (1).

Urdail, area, gernu-sistema, obario, behazun-bide eta heste meharreko minbiziak pairatzeko arrisku areagotua agertzen da baita ere (1).

Azkenik eta maiztasun txikiago batekin, garuneko minbizia den glioblastoma edo azaleko minbiziak ere ager daitezke, Lynch sindromearen aldaerak diren Turcot sindrome eta Muir-Torre sindrome bezala ezagutzen direnak, hurrenez hurren (1).

Beraz, kaltetuta dagoen genearen arabera, minbizia ezberdinen garapena eragiten du. Hori dela eta, kaltetutako gena nahiz generoa identifikatzea funtsezkoa da aholkularitza pertsonalizatua sustatzeko (2).

#### **1.5. DIAGNOSTIKOA**

Sindromearen susmo klinikoan, aurrekari pertsonalak nahiz familiarak funtsezkoak dira. Diagnostikoa, orokorrean, tumore mailan egindako analisi molekularrean oinarritzen da, geroagoa analisi genetikoaren bidez, DNA-aren konponketa geneen mutazio germinalek konfirmazioa ematen dutelarik. Gaur egun, 300 mutazio germinal baino gehiago ezagutzen dira, gehiengoak MLH1 edo MSH2-an lokalizatuak (1).

#### **1.6. JARRAIPEN ENDOSKOPIKOA**

Kolonoskopia bidezko bigilantzia funtsezkoa da kolon eta ondesteko minbiziaren intzidentzia eta mortalitatea murrizten duelarik Lynch sindromean pairatzen duten



pazienteetan (2),(4). Bere helburua polipoen identifikazioa eta erresekzioa zein kartzinomen detekzio goiztiarra burutzea da (1).

Lynch sindromearekin erlazionatzen diren neoplasia extrakolonikoen baheketa eraginkorra denik ez da frogatu, hau da, diagnostiko goiztiarrak intzidentzia edo mortalitatean izan dezaken eraginik ez da aztertu, endometriko minbizian salbu. Azken honen kasuan, teknika ezberdinen bidezko baheketa gomendatzen da (1).

### **1.7. TRATAMENDUA**

Tumore metakronikoak jasateko arrisku handitua, adenoma-adenokartzinoma progresio azkarra eta kolektomia zabala zein mugatuaren arteko antzeko bizi kalitatea direla eta, (1) MMR eramaileak diren pazienteetan kolon eta ondesteko minbizia metakronikoen intzidentzia murrizteko funtsezkoa da kirurgia zabalaren garrantzia aztertzea eta mutatutako genearen arabera gomendio estratifikatuak ematea. Izan ere, MLH1 edo MSH2 aldaerak dituzten pazienteek lehenengo koloneko minbiziaren gertakizuna jasaten dutenean, adibidez, kirurgia zabala hobesten da erresekzio estandarrekin alderatuz, esan bezala kolon eta ondesteko minbizia metakroniko baten agerpena arriskua murrizteko. MSH6 edo PMS2 aldaera patologikoen kasuan, berriz, erresekzio estandarra egiten da (3). Hori dela eta, agerian geratzen da erabakia betiere indibidualizatua izan beharko dela. Horrez gain, komorbilitateak, tumorearen kokapena eta pazientearen iritzia, besteak beste, beti kontuan hartu beharkoak dira baita ere (1).

Lehen aipatutako endometriko minbizia pairatzeko arrisku handitua dela eta, histerektomia eta ooforektomia bilateralaren garrantzia aztertu behar da. Behin emakumearen ugalketa desioa beteta, ikerketa prospektiboek kirurgia profilaktiko honen koste-efektibitatea erakutsi dute, kolon eta ondesteko minbizian ez bezala (1).

### **1.8. KIMIOPROFILAXIA**

Aldagarriak izan daitezken faktoreak azido azetilsalizilikoarekin (AAS) egindako profilaxia eta bizi-estiloa barne hartzen ditu, besteak beste (2).

Alde batetik, bizi-estiloak Lynch sindromean duen eragina aztertu ondoren, pazienteei azaldu behar zaie obesitateak, erretzaile izateak eta alkohol kontsumoak kolon eta

ondesteko minbizia pairatzeko arriskua handitzen dutela; ariketa fisikoak, ordea, arriskua murrizten du (2).

Beste alde batetik, hainbat ikerketek azido azetilsaliziliko eta beste antiinflamatorio ez esteroideoen (AINE) eraginkortasuna frogatu dute kolon eta ondesteko minbiziaren arriskuaren murrizketan Lynch sindromearen testuinguruan. Beraz, ikerketen emaitzak esperantzagarriak dira Lynch sindromearen kiomioprofilaxiari dagokionez, baina oraindik ikerketa sakonagoak burutzea beharrekoa da (1).

## **2. ARRISKU ALTUKO PAZIENTEEN DIAGNOSTIKOA**

Lynch sindromearen diagnostikoa praktika klinikoan erronka bat da. Izan ere, susmo klinikoa historia familiarrean zein pertsonalean oinarritzen da; hala ere, kasu batzuetan pazienteak bere aurrekari buruzko informaziorik ez du ezagutzen (1). Horregatik, orokorrean azalduta, kolon eta ondesteko minbizia pairatzen duten arrisku altuko pazienteen identifikazioa zelula tumoraleetan zein DNA-an egindako probetan oinarritzen da (5).

### **2.1. KRITERIO KLINIKOAK**

Proba genetiko zein interbentzio kirurgikoaz baliatu ahal ziren arrisku altuko pazienteak hautatzeko historikoki erabiltzen ziren kriterio klinikoak Amsterdam II kriterioak eta berrikusitako Bethesda jarraibideak ziren (**Taula 1**), besteak beste (6). Hala ere, pazienteak kontatzen dituen aurrekari familiarren fidagarritasun ezak eta kriterio guztiak ez betetzeak, sentsibilitate baxuko metodoak bihurtzen ditu (5), eta ez dira nahikoak diagnostiko probak zuzentzeko (2). Hasieran, Amsterdam II kriterioak, Lynch sindromea pairatzen zuten pazienteen identifikazioan erabiltzen zen, ikerketak egiteko helburuarekin. Bethesda jarraibideak, ordea, kolon eta ondesteko minbizia pairatzen zuten pazienteak hautatzeko eta MMR-en galera aztertzeko garatu ziren. Bi gida hauek minbizia garatzeko adina eta aurrekari familiarretan oinarritutako kriterioak erabiltzen dituzte (5).

**Taula 1. Lynch sindromearen diagnostikoa burutzeko kriterio klinikoak.** Amsterdam II kriterioak eta berrikusitako Bethesda jarraibideak (5).

| <b>Amsterdam II kriterioak</b>  | <b>Berrikusitako Bethesda jarraibideak</b>  |
|---|---|
| <u>Gutxienez 3 paziente kolon eta ondesteko minbizia edo Lynch sindromearekin erlazionatutako tumoreren bat dute<sup>a</sup>:</u> | <u>Kriterio bakarra bete behar da:</u>  |
| -Paziente bat bien lehen graduko familiarra izan  | -50 urte edo gutxiagorekin diagnostikatutako kolon eta ondesteko minbizia   |
| -Gutxienez erasandako bi belaunaldi egon  | -Kolon eta ondesteko minbizia sinkroniko edo metakronikoa edo Lynch sindromearekin erlazionatutako beste tumore baten presentzia*, adinarekiko independente                     |
| -Gutxienez tumore bat 50 urte baino lehen diagnostikatu   | -MSI-H <sup>b</sup> fenotipo motako kolon eta ondesteko minbizia, 60 urte baino gutxiagorekin diagnostikatuta   |
| -Kolon eta ondesteko minbizien kasuan poliposi adenomatoso familiarren diagnostikoa baztertu                                      | -Kolon eta ondesteko minbizia eta Lynch sindromearekin erlazionatutako tumoreren bat* duen lehen graduko familiarra, minbizietako bat 50 urte edo gutxiagorekin diagnostikatuta |
| -Histologikoki baieztatutako tumoreak   | -Kolon eta ondesteko minbizia eta Lynch sindromearekin erlazionatutako tumoreren bat* duen lehen graduko edo bigarren graduko familiar bi ego gehiago, adinarekiko independente |

<sup>a</sup>Lynch sindromearekin erlazionatutako tumoreak: endometrio, urdaila, obario, area, ureter eta giltzurrun pelbisa, behazun bide, glioblastoma, adenoma sebazeo, keratoakantoma eta heste-meharreko minbiziak. <sup>b</sup>MSI-H: mikrosateliteen ezegonkortasun altua.

Kriterio klinikoen garapenarekin batera, diagnostikoa burutzeko modelo matematiko ezberdinak ezarri dira, aurrekari pertsonal zein familiarren bidez, mutazioaren eramaile izateko arriskua esleitzeko. Modelo hauek bereziki erabilgarriak dira proba tumoralak eskuragarri ez daudenean; adibidez, Lynch sindromearen susmoa

dagoenean baina lagina hartzeko minbizia-ehunik ez dagoenean, PREMM izeneko modelo matematikoa aplikatu daiteke; kasu honetan, %5 baino gehiagoko arrisku kalkulatuak proba genetikoak burutzea koste-efektibitatea daukala adierazten du (1).

## 2.2. IKERKETA MOLEKULARRAK

Lynch sindromea pairatzen duten pazienteen kolon eta ondesteko minbiziak bi ezaugarri bereizgarri dituzte, tumore mailan egindako ikerketa molekularren bidez detektatu daitezkenak (1): mikrosateliten ezegonkortasuna (MSI) eta MMR proteinen espresio galera. Horretan oinarritzen da diagnostikoa egiteko erabiltzen diren teknologia berriak (5).

Alde batetik, mikrosateliteak giza genomak aurkitzen diren sekuentzia laburrak eta errepikatuak dira. MMR sisteman akatsak ematen direnean, akatsak metatu eta sekuentzia hauen luzeeran aldaketak ematen dira. Horren ondorioz, mikrosateliten ezegonkortasun bezala ezagutzen den fenomeno ematen da. Mikrosateliten ezegonkortasun probak polimerasa kate erreazio (PCR) bidezko amplifikazio bidez egiten dira. Amplifikazio hau mikrodisezio bidez lortutako minbizia-ehun eta inguratzen duen ehun-osasuntsuetatik lortutako laginen DNA markatzaileetan burutzen da. %30 edo gehiagoko markatzaileen ezegonkortasuna MSI-altua (ingelesez MSI-H) bezala izendatzen da; %30 edo gutxiagokoa, ordea, MSI-baxua (ingelesez MSI-L) bezala. Azkenik, ezegonkortasunik identifikatzen ez den egoera mikrosatelite egonkor bezala ezagutzen da (MSS) (5).

Beste alde batetik, MMR espresio galera immunohistokimikaren bidez identifikatu daiteke (5), hau da, mutaturako geneak espresatzen duen proteinen galera immunohistokimikaren bidez detektatzen da (**Taula 2**) (1). MMR proteinen kontrako antigorputzak zelula tumoralak zein zelula ez tumoralak tindatzeko erabiltzen da. Beraz, MMR edozein proteinen tindaketa ez-ohikoa denean, sistema kaltetuta dagoela adierazten du (1).

**Taula 2. Immunohistokimikaren bidezko DNA-aren konponketa sistemaren proteinen espresio patroia.** Immunohistokimikaren bidez identifikatutako proteinen espresio galerak, susmoko mutazio germinala zein den aditzera ematen du (1).

| Kolon eta ondesteko minbiziaren patroia<br>immunohistokimikoa | Susmoko mutazio germinala |
|---|---------------------------|
| MLH1/PMS2 espresio galera                                     | MLH1                      |
| MSH2/MSH6 espresio galera                                     | MSH2                      |
| MSH6 espresio galera  | MSH6                      |
| PMS2 espresio galera  | PMS2                      |
| 4 proteinen espresio normala                                  | Mutazio susmorik ez       |

Zenbait kasutan, tumore mailan egindako immunohistokimikaren emaitzak ez-ohikoak dira baina lerro germinalean ez da mutaziorik ikusten, hau da, Lynch sindromearekin erlazionatuta ez dauden kolon eta ondesteko minbizi batzuek MSI edo immunohistokimika tindaketa ez-ohikoa erakusten dute. Gertaera honen etiologia, MLH1 promotorean ematen den hartutako hipermetilazioa izan daiteke (5). Izan ere, MLH1 eta PMS2 proteinen espresio galera ematen den kasuen %75-80-an, proteinen espresio galera eta ez ohiko immunohistokimika, aipatutako MLH1 promotorearen hipermetilazioaren ondorioz ematen dira, bestelako mutazio germinalik gabe. Beraz, ez da Lynch sindromea izango (1). MLH1 promotorean ematen den hipermetilazioa, batzuetan BRAF V600E mutazio somatikoarekin batera agertzen da (5), Lynch sindromearen testinguruan agertzen ez dena (1). Hori dela eta, MLH1 hipermetilazioa agertzen denean, mutatutako BRAF genearen determinazioak Lynch sindromea baztertzeko teknika sentzibleena da (5). Hala ere, Lynch sindromean parte hartzen duten geneen mutazioak izateko probabilitate handia duten pertsonetan, azaldutako ikerketak egitearen onura hobesten da, analisi genetikoaren errendimendua handitzeak egiten duena (1).

Beraz, kolon eta ondesteko minbizia pairatzen duten paziente guztiei MMR immunohistokimika probak edo MSI probak (jarraian MLH1 hipermutazio proba posible batekin) egin behar zaizkie (2). Izan ere, jarraipen estuagoa eta ondorioz, diagnostiko eta tratamendu goiztiarrak egitea baimentzen du (5) eta, horrekin batera, mutazioaren eramaileen identifikazio bidez, familiarrei proba diagnostikoak egiteko aukera ematen du, eramaile osasuntsuen identifikazioa egiteko abantaila luzatzen duena. Horrez gain, Manchester adierazpen kontsentsuaren arabera, endometrio edo obarioko minbizien kasuan ere immunohistokimika edo DNA probak egitea gomendatzen da (2).

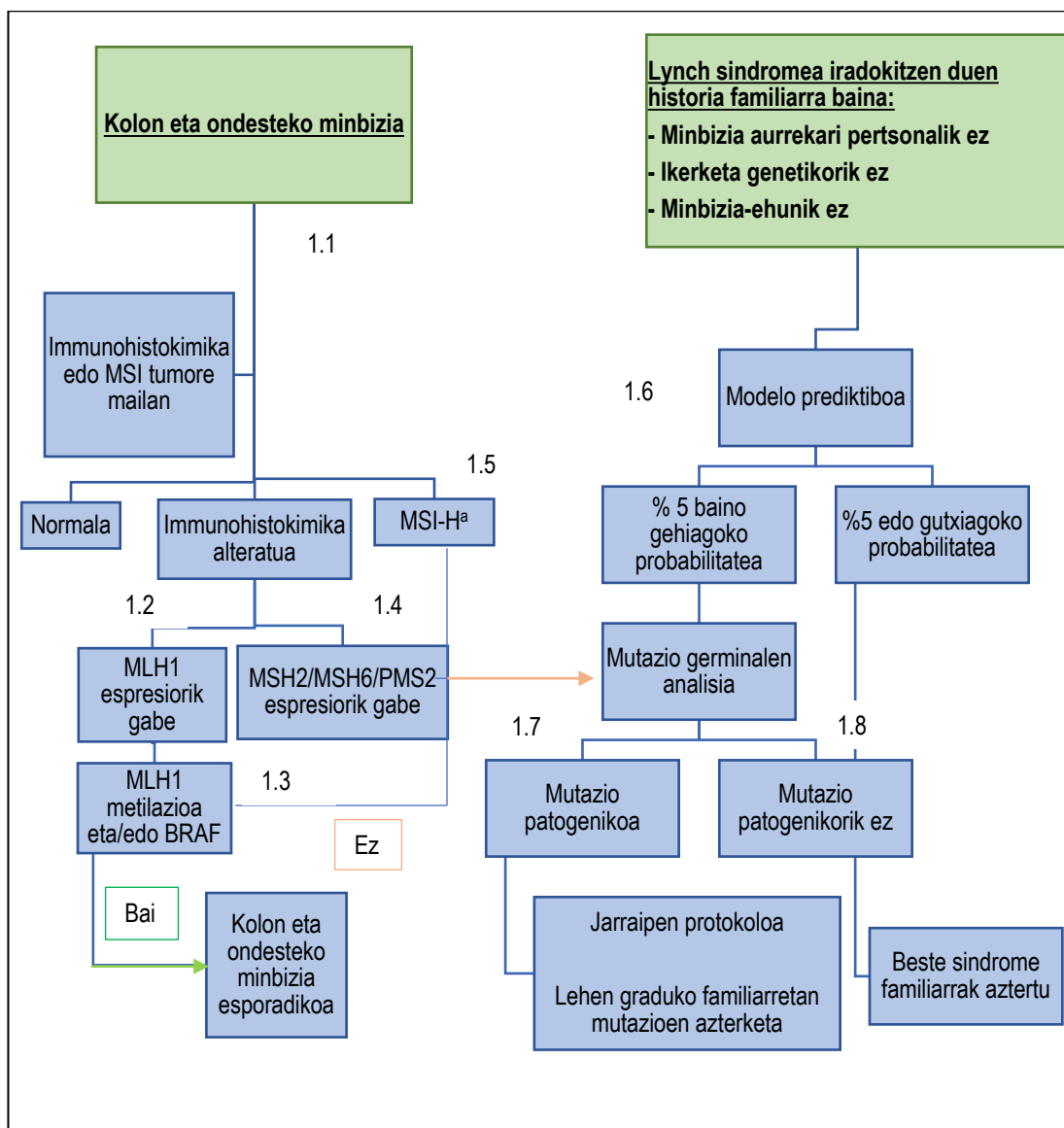
### **2.3. ANALISI GENETIKOAK**

Behin MLH1 hipermetilazioa baztertuta eta DNA-aren konponketa proteinetan mikrosateliteen ezegonkortasuna edo immunohistokimikaren alterazioak identifikatuta, DNA konponketa mekanismoetan mutazio germinalen presentzia aztertu behar da (1).

Analisi genetikoari dagokionez, DNA-aren gene konpontzaileetan identifikatzen diren mutazio germinalek diagnostikoa baieztatzen dute. Ikerketa genetikoak burutzeko odol lagin bat erabiltzen da. Analisiak, gene guztiaren sekuentziazioaren bidez, mutazio puntualak zein tamaina txikiko delezioak edo insertzioak detektatzen ditu eta, are gehiago, MLPA-aren bidezko analisiak (ingelesez Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) tamaina handiko delezioak identifikatzen ditu baita ere (1).

Azaldutako analisi genetikoak, arrisku altuko familiarren diagnostiko presintomatikoa baimentzen du. Era horretan, familia arteko baheketa bideratu daiteke, jarraipen endoskopikoa mutazioaren eramaileak diren familiarretan burutuz. Hori dela eta, gene hauen mutazio germinala pairatzen duten pazienteetan lehen graduko familiarrei, analisi genetikoa eskaini behar zaie, betiere idatzizko baimen informatuaren bidez. Izan ere, neurri honek Lynch sindromearen baheketaren koste-efektibitatea hobetzen du. Hala ere, eguneroko praktika klinikoan, analisi genetikoaren erabilera ez dago oso barneratuta. Azkeneko baieztapen honek, heredatutako kolon eta ondesteko minbizietan espezializatuak diren unitateak egotearen garrantzia azpimarratzen du;

identifikazioa burutzeko talde multidisziplinarra, aholku genetikoa, euskarri psikologikoa, jarraipena, tratamendu individualizatua ... barne biltzen dituena (1).



**Figura 1. Lynch sindromearen algoritmo diagnostikoa**, jada azaldutakoa barne biltze duena. ªMSI-H: mikrosateliteen ezegonkortasun altua (1).

- 1.1 Kolon eta ondesteko minbizien kasu guztietan analisi molekularra burutuko da, immunohistokimikan proteina galera edo mikrosateliteen ezegonkortasun presentzia aztertuz.
- 1.2 MLH1 espresio galera duten kolon eta ondesteko minbizien kasuan, BRAF V600 mutazioa eta/edo MLH1 promotorearen hipermetilazioa dagoen aztertuko da.
- 1.3 Mutazio germinalen azterketa burutuko da MLH1 espresio galera dagonean, BRAF mutazioa eta promotorearen metilazioa gabe.

- 1.4 MSH2, MSH6 edo PMS2 espresio galera duten pazienteetan, mutazio germinalen presentzia aztertu behar da.
- 1.5 MSI-H duten pazienteetan mutazio germinalen presentzia aztertu behar da.
- 1.6 Lynch sindromea iradokitzen duen historia familiarra duen pazientean baina minbizia aurrekari pertsonalik, ikerketa genetikorik eta minbizia-ehunik gabe, modelo prediktiboan erabilera gomendatuko da. Mutazio germinalaren identifikazio arriskua %5 baino handiagoa bada, gene konpontzaileetan mutazio germinalen analisisia egitea gomendatuko da.
- 1.7 Gene konpontzaileetan mutazio patogenikoa identifikatzen bada, Lynch sindromearekin erlazioatutako minbizien jarraipena ezarriko da. Lehen graduko familiarretan analisiak burutzea gomendatuko da.
- 1.8 Kolon eta ondesteko minbiziaren beste eragilean analisiak burutuko dira, betiere aurrekari pertsonal eta familiarren arabera, gene konpontzaileen mutazio patogenikorik detektatzen ez denean.

### **3. KOLON ETA ONDESTEKO MINBIZIA: JARRAIPEN ENDOSKOPIKOA**

Kolon eta ondesteko minbiziaren prebentzioa Lynch sindromea pairatzen duten pazienteen artean, aldizkako jarraipen kolonoskopikoan eta adenomen erauzketan oinarritzen da. Nahiz eta jarraipen intentsiboa burutu, kolon eta ondesteko minbiziaren intzidentzia tasa Lynch sindromea daukaten pazienteen artean %13-koa da 10 urteen buruan (7). Hala ere, jarraipen endoskopiko honek diagnostiko eta tratamendu goiztiarra baimentzen du (8), intzidentzia zein mortalitatea murriztu (4) eta biziraupena hobetzen duena (8). Zehazki, Lynch sindromea pairatzen duten pazienteen familiarretan egindako entsegu kliniko batek, 15 urtean zehar egindako jarraipena kontuan hartuz, jarraipen endoskopikoak kolon eta ondesteko minbiziaren intzidentziaren %62-ko eta mortalitatearen %66-ko murrizteka erakutsi du, jarraipena egiten ez zuten pertsonekin alderatuz (1). Ondorioz, orokorrean bildutako datuek, kolonoskopiaren bidezko bigilantzia balioetsi egiten dute (8). Horrez gain, pazienteak detekzio programen adherentziaren garrantziaz jabetu behar dira; izan ere, pazientearekin erlazioatutako jarraipen ezegokiak eta horrek dakarren diagnostiko berantiarra ikertu eta gero, heriotzen %80-aren eragilea izan dela azpimarratu daiteke (7).



Jarraipen endoskopikoa MMR geneen mutazio patogenoa edo EPCAM-en delezioak pairatzen duten indibiduoak eta, horrekin batera, ebaluazio genetikoa egin ez duten baina Lynch sindromea pairatzeko arrisku altua duten pertsonetan burutu behar dute. Aipatutako arrisku altuko pertsonak izan daitezke (9):

- Amsterdam I edo II kriterioak eta berrikusitako Bethesda jarraibideak betetzen duten familia baten pertsona-elkarteak (9).
- Modelo prediktiboen arabera, MMR genearen mutazioa jasateko arrisku altua duten indibiduoak (9).

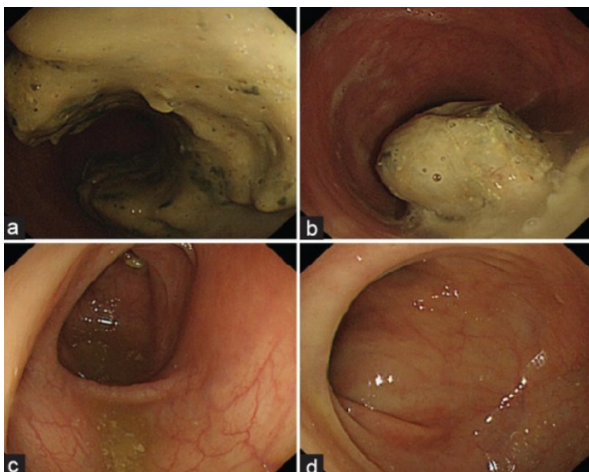
### **3.1. ENDOSKOPIA ETA KALITATE ESTADARRAK**

Orokorrean azalduta, kolonoskopia heste-lodiaren eta ondestearen esplorazioa da; horretarako, gida bezala sonda mehe eta malgua erabiltzen da, kolonoskopia deritzona, muturrean kamara bat duelarik. Prozedura burutzeko, sedazioa eta alde zurreko heste prestaketa espezifikoak egiten dira (10).

ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) eta UEG (United European Gastroenterology) endoskopiaren kalitatea funtsezko lehentasun bat bezala identifikatu dute. Endoskopiaren errendimendu egokia bermatzeko zein hobetzeko, ESGE zein UEG ebidentzia klinikoan oinarrituz, eguneroko praktika klinikoan ebaluatu eta neurtu beharreko prozedurak ezarri dituzte; hesteetako prestaketa egokia, intubazio zekala, adenomen detekzioa, polipektomia teknika, konplikazioak, pazientearen esperientzia eta polipektomiaren ondorengo jarraipen egokiak aztertuz (11) (**Figura 2**).



Figura 2. Ohiko kolonoskopian burutu beharrekoa prozedurak eta prozedura bakoitzean bete beharreko kalitatezko errendimendu neurriak (11). <sup>a</sup>Prozedura bakoitzean bete beharreko gutxienezko neurriak. <sup>b</sup>Lynch sindromean kanporatze denbora minimoa 20 minutu.



**Figura 3. Heste prestaketaren kalitatea neurtzeko erabiltzen den Boston eskala.** Segmentuaren puntuaketa 0 (a irudia): prestaketa ez duen hestea non mukosa ikusi ezin den, garbitu ezin daiteken solido baten ondorioz. Segmentuaren puntuaketa 1 (b irudia): heste zati baten mukosa ikus daiteke, baina beste atal batzuetan dauden tindaketak, zikinkeria eta likidoa ez dute bisualizazioa baintentzen. Segmentuaren puntuaketa 2 (c irudia): tindaketa hondakinen, zikinkeria zati txikien eta likidoen kantitate minimoa; hesteko mukosa ondo ikusten da. Segmentuaren puntuaketa 3 (d irudia): hesteko mukosa oso ondo ikusten da, tindaketa hondakin, zikinkeria eta likidorik gabe (12).



**Figura 4. Orifizio apendikularra (13).** Heste itsuan hiru erreferentzia parametro daude, hauetako bat orifizio apendikularra delarik (13). Kolonoskopia prozeduraren integritatea mantentzeko bete beharreko gutxienezko neurria heste itsuaren ikuskatze osoa da (11).

Beraz, kalitate estandarren aldetik, zein da jarraipen endoskopikoen artean kolon eta ondesteko minbizia garatzeko arrazoia? Ikerketa deskriptibo erretrospektiboen arabera, heste prestaketa desegokiak eragindako lesio txiki eta lauen detekzio murrizketa (11), prozedura bukatugabea eta polipoen erresekzio ezegokien asoziazioa deskribatu zuten arrazoi nagusi bezala. Hori dela eta, Lynch sindromea pairatzen duten pazienteetan azaldutako kalitate estandarren ez betetzea gertatzen dela ondorioztatu daiteke. Hala ere, informazioa mugatua dela eta, ikerketa gehiagoren beharra nabarmentzen da (4).

### **3.2. HASTEKO ADINA**

Ez da entsegu klinikoetan efikazia hobeezina lortzeko helburuarekin bigilantzia endoskopikoa hasteko adinik ezarri. Era horretan, jarraipenarekin hasteko adina adenoma aurreratuak zein kolon eta ondesteko minbizia garatzeko arrisku indibidualaren arabera ezartzen da, mutaturako genearen arabera dena (1).

Jarraipen endoskopikoa hasteko adina ulertzeko ikerketa ezberdinek bildutako datuak interpretatzea ezinbestekoa da. Hasteko, kontuan hartu behar da 25 urte baino lehenago minbizia garatzeko arriskua oso baxua dela. Jarrartzeko, PMS2 zein MSH6 mutazio eramaileek adin goiztiarra batean minbizia garatzeko arrisku oso baxua dute, PMS2 kasuan minbizia agertzeko batez besteko adina 52 urte direlarik. Azkenik, MLH1 mutazioaren kasuan, minbizia 40 urterekin garatzeko arriskua %12-koa da eta MSH2 %5-koa (2).

MMR mutazioen eramaileak kolon eta ondesteko minbizia garatu dezakete lehenengo jarraipen endoskopikoa egiteko ezarritako adina baino lehenago. Hala ere, kolonoskopia batean lesio bat topatzeko egin behar diren prozedura kopuru handia dela eta, ESGE-k MLH1 eta MSH2 mutazioen eramaileak diren pazienteetan kolonoskopiak egiten hasteko adina 25 urteetan ezartzea gomendatzen du. MSH6 eta PMS2 mutazioen eramaileen kasuan, ordea, 35 urteetan (4). Azpimarratzekoa da ez dela proba sendorik egin sexuen artean minbiziaren agerpen adinean desberdintasunak dauden aztertzeko. Beraz, jarraipena ez da sexuarekiko estratifikatu behar (2).

Hala ere, gaur egun Lynch sindromeari buruzko ikerketak funtsezkoak dira kolonoskopiak hasteko adina optimizatu ahal izateko (14).

### 3.3. KOLONOSKOPIEN ARTEKO DENBORA

Urteetan zehar, Lynch sindromearen testuinguruan kolon eta ondesteko minbiziaren jarraipena endoskopikoen arteko denbora tarte zehatza ezezaguna zela azaldu da, mutazio genetikoaren arabera jarraipen tarte ezberdina finkatzeko datu nahikorik ez zeudela argudiatuz (14) eta beraz, jarraipen tarte mutazio germinalarekiko independentea izan behar zela azpimarratuz (6). Dena dela, informazio mugatuak PMS2 mutazioa pairatzen zuten pazienteetan jarraipen endoskopikoen tarte luzeagoaz hitz egiten zuen, tumorearen biologia ezberdinaren ondorioz (4).

Hala eta guztiz ere, 2021. urtean Seppälä TT et al. (2) argitaratutako ikerketaren arabera eta ebidentzia zientifikoak oinarritzat hartuz, PMS2 mutazioaren kartzinogenesi bidea dela eta, minbizia pairatzeko arriskua baxuagoa dela azaltzen du, batez ere jarraipen endoskopia burutzen denean. Horregatik, mutazio hauen eramaileak diren pazienteetan jarraipen endoskopikoa 5 urtero behin egiteko aukera planteatzen du, betiere gomendio orokor bezala luzatu baino lehen ikerketa gehiagoren beharra azpimarratuz. MLH1, MSH2 eta MSH6 mutazioen eramaileen kasuan, ordea, 2 urtero behin, gaur egun burutzen den moduan (2).

Kohorte-ikerketa batek, jarraipen endoskopikoen arteko denbora tarte laburragoak kolon eta ondesteko minbiziaren intzidentziaren murrizketarekin eta estadio tumoral onuragarriago batekin erlazionatzen bazen aztertu zuen. Horretarako, jarraipen denbora tarte ezberdina zuten hiru herrialde alderatu ziren (1, 2 eta 3 urtero egindako jarraipenak). Ikerketak urteroko jarraipen zorrotz batek ez zuela eraginik aipatutako intzidentziaren murrizketan zein estadio tumoral onuragarriago batean diagnostikatzean ondorioztatu zuen. Beraz, 2 urtero egindakoa jarraipen endoskopikoa nahikoa da (15), kasu berezietan izan ezik; arrisku altuko pazienteetan, kolon eta ondesteko minbizia zein kolektomia aurrekariak dituzten pazienteetan eta heste prestaketa egokia ez denean. Azken kasuan, heste prestaketa espero bezain egokia ez den kasuetan urte batean errepikatu beharra dago eta heste prestaketa guztiz ezegokia den kasuetan hurrengoko 6 asteetan errepikatzea premiazkoa da (2).

Nabarmendu behar da, azaldutako jarraipena zehaztuta dagoen data baino arinago egitea gomendatzen duela ESGE-k Lynch sindromea pairatzen duen paziente

sintomatikoen kasuan (4). Bestalde, haste-adinean azaldu bezala, kasu honetan ere sexu artean jarraipen tarte ezberdina beharrezkoa denik ez da frogatu (2).

Azkenik, jarraipen endoskopikoaren atzeratzeak modu ezegokian alta emategatik, departamentuen lan karga handiarengatik, kolonoskopien arteko tarteen planifikazio ezegokiagatik eta pazienteak hitzordura ez joategatik gertatzen dira, batez ere. Aurreko arazoak murrizteko eta efikazia handitzeko, baheketa programa koordinatuak ezarri behar dira (16).

### 3.4. IRUDI TEKNIKA AURRERATUEN ERABILERA

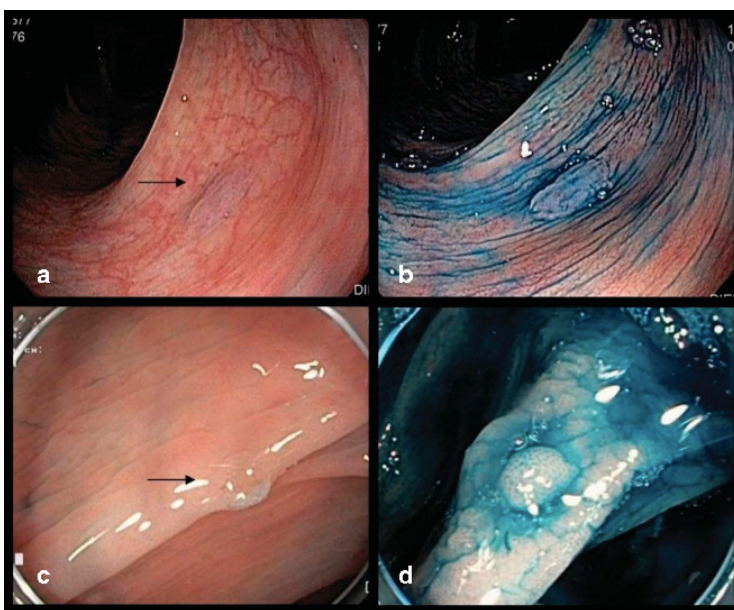
Orokorrean, kolonoskopiak adenomen detekzioan %20-ko galera tasa dauka, tamainarekiko independentea dena. Minbiziaren aintzindari izan daitezken arriskuko adenoma hauen galerak (17) eta jarraipen kolonoskopikoaren jarduera optimizatzeko nahia, azken urteetan teknika endoskopiko berriak ebaluatzeko beharra agerian utzi du. Hauen artean, kromoendoskopia etorkizun handiko tekniketako bat da (1), bigilantziaren efektibitatea hobetu dezakeena kolon eta ondesteko minbiziaren prebentzioari dagokionez (17).

Kromoendoskopiak orokorrean indigo-karmin bezala ezagutzen den kolorante sintetikoa erabiltzen du kontraste moduan, mukosaren itxuran eman daitezken aldaketen ikusaraztea hobetzeko (2). Hasteko, kromoendoskopiak arrisku altuko pazienteetan garrantzizkoa den lesio txikien detekzio tasa handiagoa dauka; izan ere, paziente hauek gradu altuko displasia edo kolon eta ondesteko minbizia garatu dezakete lesio txiki hauetatik (**Figura 5**). Jarraitzeko, kontuan hartuz kolon eta ondesteko minbizia sortzeko bide bat polipo serratuen sekuentzia dela, kromoendoskopiak mota hauetako lesio gehiago ere detektatzen ditu. Beraz, emaitzek arrisku altuko pazienteen adenomen detekzioan, indigo-karmin erabiltzen duen kromoendoskopiaren ohiko erabileraren onura bermatzen dute (17).

Hala ere, kromoendoskopiaren nagusitasuna kolonoskopiarekiko ezin da zehaztu (17) eta beste ikerketek ondorioztatzen dutenaren arabera, kromoendoskopia argi zuriz eta kanporatze luzez egindako definizio handiko endoskopiaren baliokidea da. Beraz, ateratako ondorio mugatuek, kromoendoskopiaren erabilera Lynch sindromea pairatzen duten pazienteetan eta argi zuriz egindako definizio handiko endoskopia

eskuragarri ez dagoen zentroetan onuragarria izan daitekela iradokitzen du. Hala ere, ohiko prozeduraren erabilera kostu, trebakuntza eta ardurarekin orekatu behar dira (4).

Azkenik, irudi teknika aurreratuak ezartzeko datu nahikorik ez egon arren, adenomen detekzio altua, kanporatze denbora aproposa eta kromoendoskopia teknikan esperientzia duen endoskopisten bigilantzia egitea proposatzen da (18).



**Figura 5.** Indigo-karmin kolorantea erabiltzen duen kromokolonoskopiak koloneko lesioak hobeto identifikatzea eragiten du. Ezkerreko bi irudiak (a eta c irudiak) kolonoskopia estandar baten bidez ikusitako polipo txiki eta lauen bi kasu dira, gezienez bidez adierazita. Eskuineko aldean (b eta d irudiak) Lynch sindromea daukan paziente batean egindako indigo-karmin bidezko kromokolonoskopia. a eta b irudietan ikusitako lesioa adenoma bat da eta c eta d irudietan ikusitako lesioa polipo hiperplasikoa da (17).

## 4. LYNCH SINDROMEAK ETA MINBIZIA GINEKOLOGIKOAK

### 4.1. GERTAKIZUN ZENTINELA

Lynch sindromea pairatzen duten pazienteek organo ezberdinetan garatu daitezken minbizia arriskuari aurka egiten dioten bitartean, sindrome hau pairatzen duten emakumeek, endometrio eta obarioko minbizia espezifikoek ere aurre egin behar

dizkiete (19). Izan ere, Lynch sindromearen ematen den bigarren minbiziari ohikoena endometrioko minbizia da, arriskua %15-71 artekoa delarik. Hala ere, mutazio genetiko espezifikoaren arabera arrisku ezberdintasunak ager daitezke (20). Minbizia gastrikoak eta obarioko minbiziak maiztasunaren aldetik hirugarren eta laugarren postuan daude, hurrenez hurren, obarioko minbiziaren kasuan arriskua %3-22 artekoa delarik (1).

Minbizia ginekologikoak Lynch sindromea pairatzen duten emakumeen gertakizun zentinelak izanik, beste minbizien garapena gertatu baino arinago diagnostikoa burutzea ahalbideratzen du, gainontzeko familia kideentzat ere abantaila dena. Diagnostiko goiztiar honek, jarraipen programak burutzen hastea eta familia kideak aztertzea eragiten du, biziraupena hobetuz (21).

Nahiz eta minbizia ginekologikoak pairatzeko arriskua kolon eta ondesteko minbiziaren berdina izan, eta are gehiago, emakumeek pairatzen duten lehenengoko minbizia izan, detekzioaren efikazia txikiagoa da kolon eta ondesteko minbiziarekin alderatuz. Horrekin batera, emakumeek detekzio eta jarraipen prozedurei buruz jasotako informazioari dagokionez, nahastuta sentitzen direla adierazten dute. Hala ere, gaur egun, detekzio eta jarraipen prozedurak biziraupena luzatzeko gomendio aproposenak dira (19).

#### **4.2. LYNCH SINDROMEAREN BAHEKETA**

Kolon eta ondesteko minbizia zein endometrioko minbizian ematen diren Lynch sindromearen tasa antzekoak izanik, endometrioko minbizia pairatzen duten emakumeetan sindromea detektatzeko probak burutzea gomendatzen da era enfatiko batean (21).

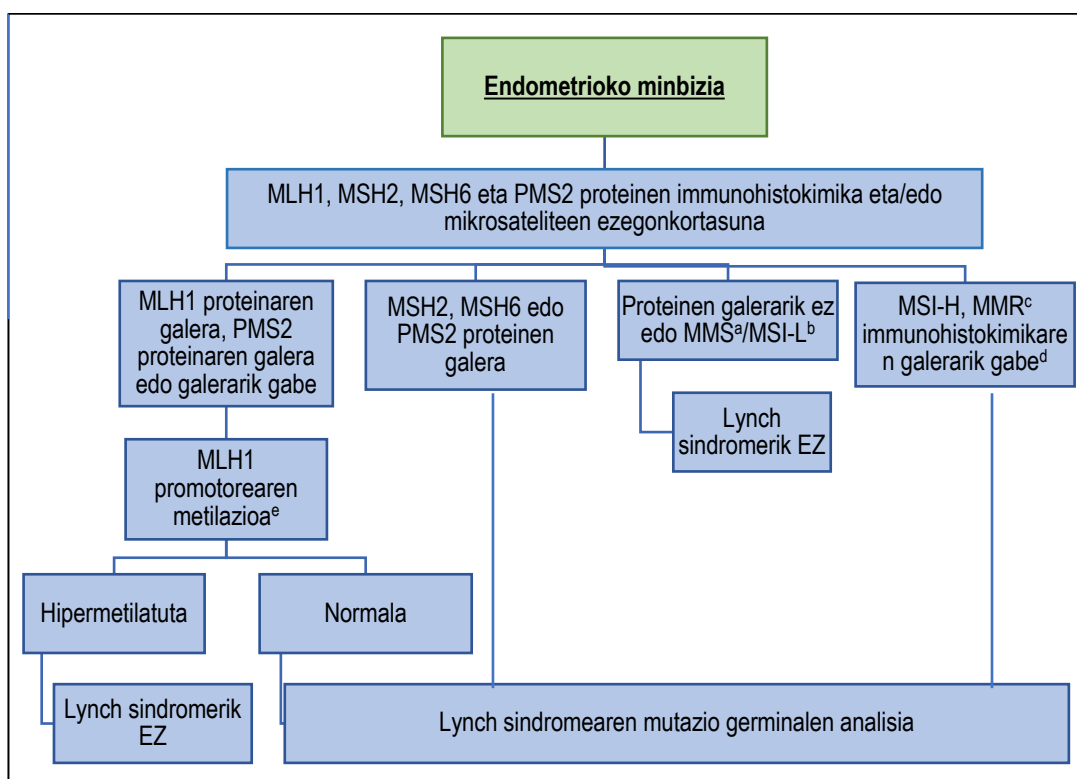
Minbizia-ehunean detekzioa burutzeko aukera ezberdinak aztertu ondoren, ikerketa gehienek ondorioztatu dute immunohistokimikaren edota mikrosateliteen ezegokortasunaren erabilera egokiena dela, gaur egungo praktika klinikoan gehien erabiltzen diren teknikak izanik, beste batzuekin alderatuz. Hala ere, kasu berezi batzuetan beste tekniken erabilera gomendatzen da; adibidez, aurrekari familiarak daudenean eta endometrio zein obarioko minbizia 50 urte baino lehen agertzen denean immunohistokimika edota mikrosateliteen ezegokortasunak normalak izanik (21).



Jada azaldu bezala, Amsterdam-II kriterioak eta berrikusitako Bethesda jarraibideak aurrekari familiarretan oinarritutako eta kolon eta ondesteko minbizia detektatzeko tresnak dira. Tresna hauen erabilera endometriko minbizian, %61 eta %49-ko espezifitatea eta sentikortasuna aurkeztu dute, hurrenez hurren. Modelo prediktiboek, ordea, sensibilitatea eta espezifitate handiagoa erakutsi dute. Beraz, tumore ehunik ez dagoenean, mutazio germinalak aztertzeke gida bezala modelo hauek erabili daitezke (21).

Lynch sindromearekin erlazionatutako obarioko minbizia, esporadikoarekin alderatuz, endometriode motakoa da, adin zein estadio goiztiarrago batean diagnostikatzen da eta biziraupen tasa hobeagoa du (21).

Lynch sindromea eta beste minbizia ginekologikoen arteko harremanen ebidentziarik ez dago. Beraz, beheko traktu genitalen minbizien kasuan ez da baheketarik gomendatzen (21).



**Figura 6.** Lynch sindromearen algoritmo diagnostikoa endometriko minbiziaren behaketan.

<sup>a</sup>Mikrosateliteen egonkortasuna. <sup>b</sup>Mikrosateliteen ezegonkortasun baxua. <sup>c</sup>Mismatch Repair. <sup>d</sup>Mikrosateliteen

ezegonkortasun probak egitekotan immunohistokimika burutu gabe, MSI-H (mikrosateliteen ezegonkortasun altua) kasu guztietan metilazio probak edo mutazio germinalen analisiak burutu behar dira. BRAF bariantearen eta kolon eta ondesteko minbiziaren arteko asoziazioa, MLH1 hipermetilazioa barne hartzen duena, tumore mota horren espezifikoa da. Hori dela eta, mutaturako BRAF genearen determinazioak ez dira burutzen minbizia ginekologikoen kasuan (21).

### **4.3. BIGILANTZIA GINEKOLOGIKOAREN GARRANTZIA**

Bigilantziaren helburua gaixotasun aurregaiztoa edo minbizia estadio goiztiarrean detektatzea da, morbiditate hobetuz. Hala ere, jarraipenaren abantailak ez daude guztiz definiturik. Izan ere, ikerketa batzuk ez dute onurarik aurkitu bigilantzia burutzen duten emakumeen artean. Beste ikerketa batzuk, berriz, jarraipena egiten ez duten emakumeek heriotza pairatzeko probabilitate handiagoa dutela ondorioztatzen dute, endometrioko minbiziaren ondorioz, jarraipena burutzen duten emakumeekin alderatuz, esate baterako (21).

Obarioko minbiziari dagokionez, detekzio prozedurek izan dezaketen efektibitateari buruzko ikerketarik ez da gauzatu (20) eta beraz, jarraipena onuragarria denik ez da aztertu (21).

Hori dela eta, funtsezkoa da jarraipenaren balioa eta eginkizuna aztertuko duen kalitate handiko ikerketa bat burutzea (21).

### **4.4. JARRAIPENA ETA NEURRI PROFILAKTIKOAK**

#### **4.4.1. Jarraipena**

Minbizia ginekologikoen detekzio eta bigilantziaren efikazia handitzeko (19), Lynch sindromea izateko arriskua edo konfirmatutako mutazioa duten emakumeei (20), 30 edo 35 urtetik aurrera biopsia endometrial (endometrioko minbizia detektatzeko) eta azterketa pelbikoa zein ultrasonografia transbagnala (obarioko minbizia detektatzeko) urtero burutzea gomendatzen zaie (9), geroago azaldutako kirurgia profilaktikoa egin baino lehen (19). Zergatik ezarri da bigilantzia hasteko adin hori? Lynch sindromearen testuinguruan, endometrioko minbizia esporadikoarekin alderatuz, minbiziaren garapena 10 urte lehenago gertatzen delako, 48 eta 54 urte artean zehazki (20).

Hala ere, detekzio eta bigilantzia burutzeko prozedura hauen ebidentzia kalitatea oso baxua da eta, are gehiago, gomendio maila ahula du (1). Izan ere, orain arte jasotako datuak ez dira nahikoak; konparaketa talderik ez dagoelako eta betetze tasari buruzko informazio nahikorik ez dagoelako, besteak beste (19). Gainera, aipatutako jarraipen prozedurek benetan biziraupenean eraginik duten ez da zehaztu (20).

#### 4.4.2. Kirurgia profilaktikoa

Lynch sindromearen mutazio eramaileak diren emakumeei, behin ugalketa desioa beteta, arriskua murrizten duen histerektomia totala eta salpingooforektomia bilaterala egitea eskeiniko zaie, adin optimoena 40 eta 45 urte artean izanik (9). Kasu honetan ere, ebidentzia kalitatea baxua da (20).

Kirurgiak arriskuak eta epe luzera bigarren mailako efektuak izan ditzazke. Hori dela eta, kirurgia burutu baino lehen arrisku pertsonalaren arabera aholkularitza indibidualizatua burutzea ezinbestekoa da. Orokorrean, laparoskopiarene bidezko abordajea burutzea gustokoena da; izan ere, min postkirurgiko txikiagorekin, errekupeazio azkarrago batekin eta bizi kalitate hobegoarekin erlazionatzen da (21).

Laburbilduz, 30 urtetik aurrera egindako urteroko jarraipena eta 40 urtetik aurrera burututako kirurgia profilaktikoak, minbizia ginekologikoak prebenitzeko efikazia handieneko estrategiak diren aztertu behar da (20).

**Taula 3. Minbizia ginekologikoen aurrean jarraitu beharreko gomendioen laburpena (21)**

|   |  |
|---|--|
| - | Pazienteak zein familiarak Lynch sindromeak minbizia ginekologikoetan izan dezaken eraginaz informatuta egon behar dira. |
| - | Endometriko minbizia pairatzen duten emakumeetan Lynch sindromea detektatzeko probak burutu behar dira.                  |
| - | Arriskua murrizten duen histerektomia total eta salpingooforektomia bilaterala eskaini behar da, momentu egokian.        |
| - | Bigilantzia ginekologikoa Lynch sindromearen duen eragina aztertzeko ikerketa gehiagoren beharra azpimarratzen da.       |

## 5. BESTE MINBIZIAK: JARRAIPENIK BURUTZEN DA?

Lynch sindromearen testuinguruan, minbizia ginekologikoak ez diren bestelako minbizia extrakolonikoak ere garatu daitezke, hauek garatzeko arriskua ezberdina delarik: urdailekoak (%6-12-ko arriskua), gernu sistemakoak (%0,2-25-ko arriskua), heste-mehekoak (%1-12-ko arriskua), garunekoak (%1,2-3,7-ko arriskua), behazun bidekoak (%0,02-4-ko arriskua), areakoak (%1,3-7) ... (1).

Jada azaldu ditugun minbizietan egiten diren baheketak salbu, Lynch sindromearekin erlazionatuta agertzen diren gainontzeko minbizietan, ez da intzidentzia eta mortalitatearen gain efektuak izan dezaketen jarraipen prozedurei buruzko ikerketarik burutu. Gainera, minbizia hauen prebalentzia baxua izanik, onura maila mugatua da (1).

Beraz, praktika klinikoan kasu bakoitza indibidualizatu egiten da, Lynch sindromea pairatzen duten lehen eta bigarren graduko familiarren minbizia aurrekariak aztertuz, adibidez. Horrez gain, biztanleria orokorrean egiten diren baheketak baino ez dira gomendatzen gernu sistema, area eta prostatako minbizien kasuan. Hala ere, gomendio honen ebidentzia kalitatea baxua da (20).

### 5.1. URDAILEKO MINBIZIA

MLH1 eta MSH2 mutazioak dituzten pazienteetan urdaileko minbiziaren prebalentzia handiagoa ikusi da. Minbizia gehienak 55 eta 64 urteen artean diagnostikatzen dira, eta minbizia garatzen duten pazienteen %0-31 artean aurrekari familiarak dituzte (9).

Arrisku mugatuak eta jarraipenaren abantailari buruzko ebidentzia faltak, ESGE-k urdaileko bigilantzia Lynch sindromea pairatzen duten pazienteetan ohizko bezala ez du gomendatzen (4), (6). Hala ere, ikerketa batzuek 30-35 urtetik aurrera eta 2 edo 4 urterik behin esofagogastroduodenoskopia eta biopsiaren erabilera azaltzen dute (9).

Biztanleria orokorrean burututako metaanalisi batek *Helicobacter Pylori*-ren erradikazioa urdaileko minbiziaren intzidentzia %35-ean murrizten duela eta baheketa poblazionala probetxuzkoa dela aditzera eraman du (4). Izan ere, urdaileko minbiziak *Helicobacter Pylori*-k eragindako gastritis kronikoaren erlazionatuta dago, ikerketan aztertutako urdaileko minbizien %20-k *Helicobacter Pylori* positibo zutelarik (6).

Hori dela eta, nahiz eta ebidentzia zuzenik ez egon, ESGE-k *Helicobacter Pylori* detektatzeko proba ez-inbasiboak burutzea aholkatzen du (4), geroago tratamendua ezarriz (6). Lynch sindromea pairatzen duten pazienteentzat ere onuragarria izan daitekela argudiatuz (4).

## 5.2. HESTE-MEHEKO MINBIZIA

70 urte baino lehen heste-meheko minbizia jasateko arriskua %0,6 eta %7,2 artean dago MLH1 mutazioan. Beraz, 100 aldiz gehiagoko probabilitatea dago Lynch sindromean heste-meheko minbizia pairatzea gainontzeko populazio orokorrarekin alderatuz. Intzidentzia altuena aipatutako MLH1 eta MSH2 mutazioen eramaileetan ikusi da eta batez ere, 39 eta 53 urteen arteko gizonezkoetan (4).

Gaur egun, indibiduo asintomatikoen heste-meheko minbiziaren prebalentzia baxuaren eta jarraipenak ekar ditzazken onuren ezjakintasunaren ondorioz, ESGE-k ez du heste-meharreko bigilantzia ohiko prozedura bezala gomendatzen Lynch sindromea pairatzen duten pazientetan (4),(9). Lynch sindromea pairatzen duen eta heste-meheko aurrekariak dituen pazienteei, berriz, 3 eta 5 urteren artean kapsula endoskopikoaren bidezko azterketa proposatu ahalko dizkiegu. Aipatutako paziente hauek salbu, kapsula endoskopikoaren teknika mutazioaren eramaile sintomatikoetan, adibidez abdomeneko min inespezifikoan, indikatuta egongo da (9).

## 5.3. GERNU SISTEMAKO MINBIZIA

Gernu sistemako minbiziak pairatzeko arriskua handiagoa da MSH2 mutazioaren eramaileak diren gizonezkoetan, batez ere aurrekari familiarak dituztenetan (9).

Lynch sindromea pairatzen duten pazienteetan, gernu traktuko minbiziaren diagnostikoa zitologiaren bidez aztertu duen ikerketa erretrospektibo baten arabera, prozeduraren sentsibilitatea baxua da, %29 ingurukoa. Gainera, zitologiak emandako hainbat faltsu positiboen ondorioz, prozedura inbasiboak behar izan dira behin betiko diagnostikoa lortzeko edo gaixotasuna baztertzeko. Beraz, gernu bidezko behaketak datu mugatuak ditu; ondorioz, ez da bere erabilera gomendatzen (20).

#### **5.4. AREAKO MINBIZIA**

Areako minbizia gehienak MLH1 eta MSH2 mutazioen eramaileak diren pazienteetan ikusten dira. Beraz, arriskua mutaturako genearen arabera estratifikatzen da (6).

Ez da demostratu areako minbiziaren baheketak minbiziaren ondoriozko mortalitatea murrizten duenik. Gainera, baheketak behar baino gehiago tratatzea eragin dezake, hau da, lesio onberak edo arrisku baxuko lesioak kirurgikoki tratatzea eragin dezake, kirurgiak morbimortalitatean duen eragina kontuan edukiz (6).

#### **5.5. AZALEKO MINBIZIA**

Nahiz eta azaleko lesioak edozein mutazioan agertu, MSH2 mutazioen eramaileetan prebalentzia handiagoa dute (9).

Lynch sindromearen diagnostikoa egitean, kontsultan bertan hasierako azaleko azterketa burutzen da, gorputzean izan dezaketen edozein lesioei buruz galdetuz. Lesioei buruz zalantzak egotekotan, dermatologian espezialista den medikuarenera bideratzen da paziente, lesioen azterketa egin eta hauen aldizkakotasuna determinatzeko, 3 urtero errebisio bat burutzea irakoditzen delarik. Jada identifikatutako azaleko lesioak dituzten pazienteetan, ordea, urtero errebisioak egitea aholkatzen da tumore sebazeoak nahiz keratoakantomak detektatzeko (9).

Biztanleria orokorrean prebalentzia handian ager daitezken beste azaleko minbiziak ere garatu ditzazkete paziente hauek; hala ere, gomendioak gainontzeko populazioari luzatutako berdinak dira; hau da, gehiegizko eguzki esposizioa ekidituz, eguzkitako krema erabiliz eta eguzki babes neurriak jarraituz, izpi ultramoreen aurrean babestea aholkatzen zaie (9).

### **6. HELBURUAK**

2021. urtean Basurtuko Ospitalean, zehazki Digestiboko zerbitzuan burutzen diren arrisku altuko kontsultetan, artatu diren Lynch sindromedun pazienteen berrikuspena egitea da lanaren helburu nagusia. Hain zuzen ere, Lynch sindromearekin erlazionatutako pazienteen zein aurrekari familiarren datuak jasotzeak, kolon eta ondesteko minbiziak Lynch sindromean duen inpaktua aztertzeak, batez ere emaitzei

begira probetxuzkoak izan daitezken datuak bilduz eta azkenik, emakumeen artean minbizia ginekologikoen prebalentzia eta agertze adina ezagutzeak izan dira lanaren xede nagusiak. Bigarren mailako helburua beste motako minbizien eragina ikuskatzea izan da.

## 7. MATERIAL ETA METODOAK

Ikerketa izaera erretrospektibodun behaketa-ikerketa deskribatzailea da eta, orokorrean azalduta, bi atal nagusitan banatu da: errebisio bibliografikoa eta Basurtuko Ospitaleko kasuen berrikuspena.

Alde batetik, errebisio bibliografikoa burutu da artikulua zientifiko zein gida klinikoak oinarritzat hartuz. Izan ere, gaixotasunaren alde teorikoa jorratzeak, kasuen berrikuspenari begira funtsezkoak diren aldagaiak aztertzeo nahiz helburuak zehazteko berebiziko garrantzia dauka. Horrekin batera, kasuen berrikuspena testuinguru teoriko batean ezartzea beharrezko da.

Bilaketa burutzeko erabili den baliabide nagusia PubMed datu-basea izan da. Hala ere, Up-To-Date, Asociación Española de Gastroenterología (AEG), European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) eta The American Journal of Gastroenterology (AJG) web orri espezializatuak ere erabili dira.

Hasteko, GRAL-eko zuzendariak aholkatu bezala eta bere indikazioak jarraituz, AEG, ESGE, AJG zein PubMed web orrietan Lynch sindromeari buruzko gida klinikoen bilaketa burutu da.

Jarraitzeko, batez ere PubMed datu basean, gainontzeko artikulua zientifikoen bilaketa egin da. Bilaketa burutu baino lehen, irizpide ezberdinak ezarri dira: 2014. urtetik aurrera argitaratu izana, bateragarritasun onenaren arabera ordenatzea, EHUko Biblioteka Birtualaren bidez dohainik eskuratu ahal izatea eta gazteleraz edo ingelesez idatzita egotea. Bilaketa ezberdinak egitea beharrezkoa izan da, bakoitzean hurrengoko hitz gakoak erabili direlarik: *“Molecular testing for Lynch syndrome”*, *“Lynch syndrome diagnostics”*, *“Lynch syndrome and colorectal cancer”*, *“Lynch syndrome surveillance”*, *“Lynch syndrome and endometrial cancer”*, *“Lynch syndrome cancer risk”*, *“Management of Lynch syndrome”* eta *“Lynch syndrome screening”*. Behin irizpideak betetzen zirela baieztatuta, artikuluen aukeraketa

egiteko, izenburua irakurri da eta gaiarekin erlazio estua izatekotan, “*abstrac*”-a irakurri da, benetan informazioa baliagarria den jakiteko.

Beste alde batetik, Basurtuko Ospitaleko kasuen berrikuspina egin da, errebisio bibliografikoan lortu diren emaitzekin alderatzeko eta ondorio ezberdinak planteatzeko.

Aztertu diren kasuak, 2021. urtean Basurtuko Ospitaleko kontsultan atenditutako Lynch sindromedun pazienteak dira, guztira 65 pazienteen datuak aztertu direlarik. Behin pazienteak aukeratuta, intereseko aldagaiak zehaztu eta beharrezkoa den informazioa “Osabide Global”-en historia klinikoetatik atera da.

Ikerketa estadistikoari dagokionez, aldagai kuantitatiboak ehuneko, batez besteko eta desbiderapen estandarraren bidez deskribatu dira. Aldagai kualitatiboak, ordea, maiztasun eta ehunekoen bidez. Ikerketa bukatutzat ematean, lortutako emaitzak era objetibo batean deskribatu dira emaitzen atalean, errebisio bibliografikoan aurkitutko emaitzekin konparatzeko eztabaidaren atalean.

## 8. EMAITZAK

Aurretik azaldu bezala, 2021. urtean Basurtuko Ospitalean artaratu diren Lynch sindromedun pazienteak aztertu dira ikerketa honetan. Behin datu guztiak bildu eta analizatuta, 65 pazienteko lagina lortu da; kopuru horretatik 25 gizonezkoak (%38,46) eta 40 emakumezkoak (%61,54) direlarik. Pazienteen adinari dagokionez, batez bestekoa 53,25 urtekoa izan da, desbiderapen estandarra (DE) 13,83 izan delarik.

Aztertu den lehenengo aldagaia mutazio mota izan da. Izan ere, kalte mekanismoa DNA-ren konponketan parte hartzen duten gene hauen mutazio germinalaren ondorioz ematen da (1), laginean mutazio mota ohikoena MSH2 (%40) izan delarik; honen atzetik, eta maiztasun handienetik txikienera ordenatuta, MSH6 (%32,30), MLH1 (%21,55) eta PMS2 (%6,15) deskribatu dira (**Taula 4**).



**Taula 4. Lynch sindromea pairatzen duten pazienteen mutazio motak.** Maiztasun handienetik txikienera ordenatuta eta paziente kopurua zein ehunekotan adierazita.

| Mutazio mota | Paziente kopurua | Ehunekotan adierazita |
|--------------|------------------|-----------------------|
| MSH2         | 26               | % 40                  |
| MSH6         | 21               | % 32,30               |
| MLH1         | 14               | % 21,55               |
| PMS2         | 4                | % 6,15                |
| EPCAM        | 0                | % 0                   |

Arrisku altuko pazienteak identifikatzeko eta aurrekari familiarrak zein pertsonalak garrantzia duten aztertzeko, helburuen atalean azaldu bezala, pazienteak Amsterdam II kriterioak edota berrikusitako Bethesda jarraibideak betetzen dituzten arabera sailkatu dira. Behin aurreko datuak jasota, Digestibo zerbitzuko arrisku altuko kontsultetan aldizka jarraipenak burutzeko zergatia aztertu (**Taula 5**) da.

**Taula 5. Aurrekari familiarren azterketa eta jarraipena burutzeko zergatia.** Jarraipena burutzeko zergatia aurrekari familiarren arabera estratifikatuta da.

| <u>Aurrekari familiarrak</u>  | Berrikusitako Bethesda jarraibideak bakarrik | Amsterdam II kriterioak bakarrik | Bat ere ez  | Bi kriterioak |
|---|--|----------------------------------|-------------|---------------|
| Paziente kopurua (%)  | 55 ( % 84,61)                                | 0 ( % 0)                         | 8 ( %12,30) | 2 ( % 3,07)   |
| <b>Aurrekari familiarrak jarraipen zergatiaren arabera estratifikatua</b> |  |                                  |             |               |
| - <u>Jarraipen familiarra</u>   | 44 ( % 80)                                   |                                  | 1 ( %12,50) | 2 ( % 100)    |
| - <u>Neoplasia</u>  | 11 ( %20)                                    |                                  | 7 ( %87,50) |               |

Taulan ikusten den bezala, pazienteen gehiengoak, 55 paziente zehazki, bakarrik berrikusitako Bethesda jarraibideak betetzen ditu. 55 paziente hauek aztertzerakoan, %80-ak jarraipen familiarraren ondorioz eta %20-ak neoplasiaren bat pairatu izanaren ondorioz kontsultan jarraituak izaten direla identifikatzen da. Berrikusitako Bethesda jarraibideak zein Amsterdam II kriterioak betetzen ez dituzten pazienteen artean, jarraipena burutzeko arrazoi nagusia neoplasia baten garapena izan da, zehazki kasuen %87,50. Bi kriterioak betetzen dituzten pazienteen kasuan, aldiz, arrazoia jarraipen familiarra izan da.

Kolon eta ondesteko minbiziak Lynch sindromea pairatzen duten pazienteetan duen inpaktua dela eta, ikerketaren helburu garrantzitsuenetarikoa da honen inguruko datuak analizatzea. Hasteko, ikerketa laginaren %27,70-ak kolon eta ondesteko minbizia pairatu du, hauen artean 11 emakume (%61,11) eta 7 gizonezko (%38,88) izan direlarik. Jarraitzeko, minbizia diagnostikatzeko adina adierazteko adin tartearik zehaztu dira [(20-29), (30-39), (40-49) (50+)] eta adin tarterik ohikoena 50 urte baino gehiagokoa izan da (**Taula 6**). Horrez gain, kolon eta ondesteko minbizia izan duten pazienteen mutazio mota aztertu da, mutazio ohikoena MSH2 izanik %44,44-ko portzentaiarekin (**Taula 7**).

**Taula 6.** Kolon eta ondesteko minbizia pairatu duten pazienteen adin-tartearik. Paziente kopurua zein ehunekotan adierazita.

| Adin tartearik | Paziente kopurua | Ehunekotan adierazita |
|----------------|------------------|-----------------------|
| 20-29          | 1                | % 5,55                |
| 30-39          | 3                | % 16,66               |
| 40-49          | 5                | % 27,77               |
| 50 +           | 9                | % 50                  |

**Taula 7. Kolon eta ondesteko minbizia pairatu duten pazienteen mutazio motak.** Maiztasun handienetik txikienera ordenatuta eta paziente kopurua zein ehunekotan adierazita.

| Mutazio mota | Paziente kopurua | Ehunekotan adierazita |
|--------------|------------------|-----------------------|
| MSH2         | 8                | % 44,44               |
| MSH6         | 4                | % 22,22               |
| MLH1         | 4                | % 22,22               |
| PMS2         | 2                | % 11,11               |

Kolon eta ondesteko minbiziaren ezaugarriekin jarraituz, diagnostikoa egiterako momentuan minbizia gehienak II. estadioan egon dira, zehazki minbizien %38,89-a. Gainontzeko minbiziak, ordea, I. estadioan (%16,66) eta III. estadioan (%22,22) diagnostikatu dira. Jarraipen familiarra burutzen duten pazienteen artean, diagnostiko egitean II. estadioa izan da ohikoena (%60). Jarraipen familiarra burutzen ez duten pazienteen kasuan ere II. estadioa izan da ohikoena baina kasu honetan %44,44-ko proportzioarekin.

Minbizia mota honen kolon zein ondesteko kokapena zehazteko nahian, kolon proximal (%66,67), kolon distal (%11,11) eta ondestearen (%22,22) arabera sailkatu dira. Nabarmendu behar da, kolon proximalak itsua, goranzko eta zeharkako kolona barne hartzen dituela eta kolon distalak, berriz, beheazkoa eta sigmoidea (**Taula 8**). Kolon proximalari dagokionez, kokapen ohikoenak itsua zein goranzko kolona izan dira (%27,77). Kolon distalean, berriz, sigmoidea zein angelu esplenikoa (%5,55).

**Taula 8. Kolon eta ondesteko minbiziaren kokapena, Lynch sindromearen testuinguruan.** Paziente kopurua zein ehunekotan adierazita.

| Kokapena            | Paziente kopurua | Ehunekotan adierazita |
|---------------------|------------------|-----------------------|
| <b>Proximala</b>    |                  |                       |
| - Itsua             | 5                | % 27,77               |
| - Goranzkoa         | 5                | % 27,77               |
| - Angelu hepatikoa  | 1                | % 5,55                |
| - Zeharkakoa        | 1                | % 5,55                |
| <b>Distala</b>      |                  |                       |
| - Sigmoidea         | 1                | %5,55                 |
| - Angelu esplenikoa | 1                | % 5,55                |
| <b>Ondestea</b>     | 4                | % 22,22               |

Kirurgikoki tratatu beharrekoa tumorea da, hortaz lagina osatzen duten paziente guztietan tratamendu kirurgikoa burutu da. Alde batetik, pazienteen %55,56-ei kolektomia partziala burutu zaie; bestetik, pazienteen %22,22-ei kolektomia totala. Ondestean kokatzen diren tumoreen kasuetan (zehazki 4 pazienteetan), paziente bakarrari erresekzioa eta anastomosi termino-terminala burutu zaio eta beste hiru pazienteei, berriz, anputazioa eta ileostomia burutu zaie; izan ere, azken kasu hauetan, neoplasiaren kokapena dela eta ezin izan da anastomosirik burutu.

Jada kolon eta ondesteko minbiziarekin amaitzeko, tumore sinkroniko zein metakronikoen azterketa ere burutu da. Horrela, kolon eta ondesteko minbizia metakronikoaren kasu bat aurkitu da MSH2 mutazioaren eramailea den 66 urteko gizonezko batean. Zehazki, 63 urterekin ondeste-sigman kokatzen zen minbizia diagnostikatu zioten ondeste aurreko erresekzioa eta ileostomia burutuz, hau da, kolektomia partziala, hurrengo urtean goranzko kolonean minbizia metakronikoa garatuz.

Lynch sindromea pairatzen duten emakumeen artean, minbizia ginekologikoak garrantzi handia duten tumoreak dira.

Hasteko, emakumeen %37,5-ak endometrioko minbizia pairatu du, minbizia ginekologikoen artean ohikoena. Adin tarterik ohikoena 50 urtetik gorakoa izan da

(**Taula 9**) eta mutaziorik ohikoena MSH6 genean eman da (**Taula 10**), bi ezaugarriak emakumeen %53,33-an ikusi direlarik. Horrekin batera, bai endometriko minbizia zein kolon eta ondesteko minbiziak pairatu dituzten 3 emakume identifikatu dira, hau da, emakume guztien %7,5-a.

**Taula 9. Endometriko minbizia pairatu duten emakumeen adin-tarteak.** Paziente kopurua zein ehunekotan adierazita.

| Adin tarteak | Paziente kopurua | Ehunekotan adierazita |
|--------------|------------------|-----------------------|
| 20-29        | 1                | % 6,67                |
| 30-39        | 3                | % 20                  |
| 40-49        | 3                | % 20                  |

**Taula 10. Endometriko minbizia pairatu duten emakumeen mutazio motak.** Maiztasun handienetik txikienera ordenatuta eta paziente kopurua zein ehunekotan adierazita.

| Mutazio mota | Paziente kopurua | Ehunekotan adierazita |
|--------------|------------------|-----------------------|
| MSH6         | 8                | % 53,33               |
| MSH2         | 6                | % 40                  |
| MLH1         | 1                | % 6,67                |

Jarraitzeko, emakumeen %2,5-k obarioko minbizia pairatu du, hau da, laginaren emakume bakarra, 40-49 adin tartean eta MSH2 mutazio eramailea delarik. Azpimarratzekoa da, azken emakume honek bai endometrio zein obarioko minbiziak pairatu dituela.

Amaitzeko, Lynch sindromean beste motako minbiziak garatzeko duen arriskua handitzen denez, pazienteen artean urdail, area, behazun bide, garuna, ureter edo giltzurrun pelbis, azalekoa eta beste mota bateko minbiziak pairatu dituzten aztertu da (**Taula 11**).

**Taula 11. Lynch sindromearen testuinguruan garatu diren beste motako minbiziak.** Paziente kopurua zein ehunekotan adierazita.

| Beste minbiziak                        | Paziente kopurua | Ehunekotan adierazita |
|--|------------------|-----------------------|
| Urdaila                                | 1                | % 1,54                |
| Pankreasa                              | 0                |                       |
| Behazun bidea                          | 0                |                       |
| Garuna                                 | 0                |                       |
| Ureter/giltzurrun pelbisa <sup>a</sup> | 1                | % 1,54                |
| Azala <sup>b</sup>                     | 10               | % 15,38               |
| Beste mota batekoa                     | 5                | % 7,70                |

<sup>a</sup>Ureter proximalean kokatutako gradu altuko tumore uroteliala. <sup>b</sup>Kartzinoma basozelularra, kartzinoma epidermoidea, keratoakantoma eta melanoma.

Horrela, urdaileko minbizia paziente bakar batek pairatu duela ikus daiteke, ureter edo giltzurrun pelbiseko minbiziaren kasuan bezala. Azaleko minbiziaren kasuan, ordea, portzentaia handiagoa da eta 10 pazienteek minbiziaren bat jasan dutela erregistratu da, hau da, lagina osoaren %15,38-a. Amaitzeko, Lynch sindromearekin erlaziorik ez duten beste tumore batzuk ere deskribatu dira, ikerketa honetan interesekoak ez direlarik.

## 9. EZTABAIDA

Lynch sindromea herentzia autosomiko gainartzaile duen entitatea da eta gaur egun, heredatutako kolon eta ondesteko minbiziaren formarik ohikoena. Mutazioa eragiten duen sindromearen eramaile diren pazienteak, minbizia jasateko arrisku areagotua daukate: kolon eta ondesteko minbizia, minbizia gastrikoa eta endometriko minbizia, besteak beste (1). Osasunaren aldetik bizi-kalitate eta biziraupenean duen eragina zein beste mailan izan dezaken inpaktua dela eta, esaterako bere herentziaren ondorioz maila familiarrean, etengabe ikertu beharreko gaixotasuna da. Gure kasuan, emaitzen atalean lortu ditugun datuak errebisio bibliografikoa osatzen duten artikuluzientifikoekin alderatu ditugu.

Ikertu den lehenengo aldagaia mutazio mota izan da non MSH2 ohikoena dela ondorioztatu den, hain zuzen ere Argillander TE et al. -ek (7) deskribatutako duten datu berdina. Aipagarria da laginean ikusitako bigarren eta hirugarren mutazio prebalenteenak MSH6 eta MLH1 izan direla, hurrenez hurren, Argillander TE et al. (7) artikuluan ez bezala. Horrekin batera, PMS2 mutazioa portzentaia handiagoan deskribatu da (%6,15), ikerketa berdinarekin alderatuz (%1,77) (7). Hala ere, gure helburua mutaziorik ohikoena aztertzea zen.

Amsterdam II kriterioak eta berrikusitako Bethesda jarraibideak ez dira nahikoak proba genetikoak burutu behar dituzten pazienteen aukeraketa burutzeko. Alde batetik, Lynch sindromea duten pazienteen diagnostikoa burutzeko sentsibilitatea baxua dutelako (2). Bestetik, zenbait aurrekari familiarren eskuragarritasun eta sinesgarritasun ezagatik (5). Horrek, bere erabilgarritasuna zailtzen du praktika klinikoan. Adibidez, Snowsill T et al. (5) azaltzen duten antzera, Amsterdam II kriterioak betetzen dituzten pazienteen proportzioa baxua da, zehazki pazienteen %0,1-etatik %12-ra. Gure ikerketaren emaitzak datu horien isla dira; izan ere, pazienteen %3,07-k bete ditu azaldutako kriterioak. Horren arrazoa, deskribatzen diren kriterio guztiak betetzearen zailtasuna izan daiteke.

11 pazienteetan, Bethesda jarraibideak betetzen ziren arren, neoplasia paraitu izanak eragin du jarraipenak burutzen hastea; hau da, ez dituzte gomendatutako jarraipenik burutu neoplasia garatu den momentura arte. Hori dela eta, interesgarria izango litzateke etorkizunean burututako ikerketek horren zergatia aztertzea; izan ere, jada azaldutako minbizia mota batzuetan, jarraipen periodikoek diagnostikoa goiztiarra baimentzen dute, morbiditate murriztuz (8),(7). Beste kasu batean, nahiz eta berrikusitako Bethesda jarraibideak zein Amsterdam II kriteriorik betetzen ez ziren, jarraipen familiarra burutzen da; behin pazientearen historia klinikoa analizatu eta gero, aita eramaile asintomatikoa izatea da paziente horren aurrekari familiar bakarra.

Lynch sindromea kolon eta ondesteko minbiziaren garapen goiztiarrak definitzen du. Horrela, minbizia mota honen garapena gertatzeko Argillander TE et al. (7) zehaztutako batez besteko adina (51,6 urte), bat dator gure laginean lortu dugun 50 urte baino gehiagoko adin tartearkin (kasuen %50). Nahiz eta adin tarte bezala definitu, pazienteen gaur egungo batez besteko adina 59,83 urte direla kontuan edukiz,

artikulu zientifikoetan deskribatutako datuekin parekatzen dela ondorioztatu daiteke ere. Azpimarratzekoa da Van Leerdam ME et al.-en (4) arabera, MSH6 eta PMS2 mutazioen eramaileak diren pazienteek ez dutela kolon eta ondesteko minbizia 40 urte baino lehen garatzen; behin bi mutazio mota hauen kolon eta ondesteko diagnostiko adina aztertu eta gero, minbiziaren garapena 40 urtetik aurrera gertatzen dela ondorioztatu daiteke.

Horrekin batera, bizitzan zehar minbizia mota hau pairatzeko arriskua %60 eta %80 ingurukoa da pazienteen artean (1). Gure laginean lortu den portzentaia, ordea, %27,70-koa da. Hala ere, kontuan hartu behar da laginaren batez beste adina 53,25 urte direla (DE=13,83). Hori dela eta, pazienteen jarraipena egitea funtsezkoa da, kolon eta ondesteko minbizien diagnostiko kopuru handiagoa espero delako.

2019. urtean, Lynch sindromea pairatzen zuten pazienteen 8 urte zeharreko jarraipena burutu eta gero, Van Leerdam ME et al.-ek (4) %46, %43 eta %15-eko intzidentzia deskribatu zuen MLH1, MSH2 eta MSH6 mutazioen eramileen artean, hurrenez hurren. Ikerketa horretatik ondorioztuta dezakegu kolon eta ondesteko minbiziaren eragilerik ohikoena MLH1 dela. Hala eta guztiz ere, bigarren ohikoena bezala MSH2 azaldu da (4); datu horiek, emaitzen atalean deskribatutako datuen antzekoak dira non mutazio ohikoenak MSH2 (%44,44) eta MLH1 (%22,22) izan diren. Are gehiago, adibidez, 2018. urtean Anyla et al.-en (22) ikerketan, mutazio mota ohikoena bezala MSH2 deskribatu zuen (%51), prebalentziaren aldetik bigarrena MLH1 izan zelarik (%43). Beraz, ondorioztatu dezakegu, kopuruaren aldetik, MLH1 eta MSH2 garrantzi handieneko mutazioak direla kolon eta ondesteko minbiziaren garapenean.

Minbiziaren lokalizazioari dagokionez, kokapen ohikoena Argillander TE et al. (7) %75-eko portzentaiarekin deskribatutako kolon proximalarekin kointziditzen du. Kolon proximalaren barruan, gure laginean itsua zein goranzko kolona izan dira kokapen ohikoenak, artikulu zientifikoetan deskribatzen diren datuen antzera (7). Kolon distalari dagokionez, kokapenik ohikoen artean esplenikoa azaltzen dute (%5,26) (7), gure analisi estatistikoaren berdina.

Lehen azaldu bezala, Lynch sindromea tumore metakronikoak jasateko arrisku handitzen du (1). Cubiella J et al.-en (1) hitzetan, kolon eta ondesteko bigarren minbizia garatzeko probabilitatea %16-koa da kolektomia partzial eta %3-koa



kolektomia totalaren kasuetan. Horregatik, eta minbizia metakronikoen intzidentzia murrizteko, kolektomia totalaren eragina ikertu behar da (1). Funtsezkoa da kolektomia totala eta partzialaren ezberdintasuna argitzea. Alde batetik, kolektomia totala kolon osoaren erresekzioan oinarritzen da (23). Beste aldetik, kolektomia partziala, kaltetuta dagoen zatiaren erresekzioari deritzo; esate baterako, kolon itsuan kokatutako tumorearen kasuetan eskuineko hemikolektomia burutzen da (23). Beraz, area kirurgikoa kontuan hartuz erresekzioa egitea.

Monahan KJ et al. (6) azaldu bezala, kolektomia totala edo kolektomia partziala egiteko erabaki hartzerako orduan, arreta jarri behar da: kolon eta ondesteko minbizia metakronikoaren arriskuan eta biziraupenean, bizi-kalitatean eta kirurgiak eragin ditzazken ondorio funtzionaletan. Horrekin batera, pazientearen faktore eta lehentasunak kontuan hartu behar dira; beraz, pazienteei kalitate handiko informazioa lutzatzea funtsezkoa da (6).

Ondesteko teknika kirurgikoei dagokionez, bi kontzeptu ezberdindu behar dira. Lehen azaldu bezala, behin erresekzioa eginda anastomosi termino-terminala egiten den kasuetan edo, neoplasiaren kokapena dela eta, anputazioa egin eta ileostomia burutzen den kasuetan (23).

Ikerketaren emakumeen %37,5-ak endometrioko minbizia pairatu dute, bizitzan zehar estimatutako arriskua %40-60 artekoa delarik (1). Hala ere, kontuan hartu behar da lagina osatzen duten emakumeen batez besteko adina 53,56 urtekoa (DE=14,71) dela, etorkizunean minbizia ginekologiko honen prebalentzia handitu daitekelarik.

Syngal S et al. (20) adierazi bezala, endometrioko minbizia garatzeko adina 48 eta 54 urte artekoa da, ikerketaren emaitzak aditzera eramaten duten adin tarterik ohikoena (50 urtetik aurrera) bezala. Izan ere, nahiz eta adina tarteetan adierazi, 50 urtetik aurrera endometrioko minbizia pairatu duten emakume gehiengoen kasuan, diagnostikoa 55 urte bete baino lehen burutu dela ikusi izan da.

Nahiz eta Parker WM et al. (19) azaldu minbizia ginekologikoak pairatzeko arriskua kolon eta ondesteko minbizia jasateko berdina den, egindako ikerketan endometrioko minbizia pairatzen duten emakumeen ehuneko handiagoa izan da. Bildu diren datu horiek, eta are gehiago, errebisio bibliografikoa burutzerakoan jasotako datu mugatuek, minbizia ginekologikoen jarraipen abantailak definitzeko ikerketa

gehiagoren beharra nabarmentzen dute, detekzio-estrategia eraginkorrek garatzeko, besteak beste.

Obarioko minbizia pairatzeko arriskua %6-12 artekoa da (19); ikerketaren laginean, ordea, emakume bakarrak pairatu du minbizia mota hau (%2,5-ak). Nolanahi ere, minbizia ginekologikoak garatzeko adina kontuan hartuz, lehen azaldu bezala prebalentzia handitu daitekela espero da.

Minbizia ginekologikoak izateko arriskua mutazio genetikoaren arabera estratifikatzen da (**Taula 12**). Alde batetik, endometrioko minbizia pairatzeko arriskua handiena, MLH1 edo MSH2 mutazioa pairatzen duten emakumeek daukate (19). Hala ere, nahiz eta burutu den ikerketa estatistikoaren arabera endometrioko minbizia pairatu duten emakumeen gehiengoak MSH6 mutazioaren eramailea izan, MLH1 edo MSH2 eramaileen kopurua %46,67 izan da, artikuluko zientifikoaren informazioarekin bat etortzen dena. Bestetik, obarioko minbiziaren kasuan, mutazioaren arabera estratifikazioa zailagoa da datu kopuru eskasengatik. Hala ere, MSH2 mutazioa arrisku handiago batekin erlazionatzen da, batez besteko agertzen adina 45 urtetan finkaturik (19). Azken baieztapenek emaitzen atalean deskribatutako datuekin egokitzen dira.

**Taula 12. Endometrio eta obarioko minbiziak pairatzeko arriskua mutazioaren arabera estratifikatuta.**  
Obarioko minbiziaren kasuan datuak mugatuak dira (19).

| Minbiziak eta mutazioak | MLH1 edo MSH2                      | MSH6    | PMS2 |
|-------------------------|------------------------------------|---------|------|
| Endometrio minbizia     | 25-60 %                            | 16-26 % | 15 % |
| Obario minbizia         | 11-20 % (MLH1)<br><br>15-24 (MSH2) |         |      |

Lynch sindromearen testuinguruan minbizia extrakolonikoak pairatzeko arrisku areagotuta dago (1). Informazio hau baieztatzeke, lortutako emaitzak artikuluko ezberdinetan deskribatzen diren datuekin alderatu dira.

Aurretik azaldu bezala, Lynch sindromearekin erlacionatutako hirugarren minbiziari ohikoena urdaileko minbizia da (1), arriskua %4 eta %22 artean zehazten delarik (9). Nolanahi ere, datuen bilketan paziente bakarrak (%1,54) jasan du minbizia mota hau, hots, espero den kopurua baino urriagoa.

Gernu sistemako minbizien kasuan, MSH2 arrisku handiena eragiten duen mutazioa da (9), analisi estatistikoan ere ondorioztatzen dena.

Aipagarria da laginean azaleko minbizien prebalentzia %15,38 dela, beste motako minbizia extrakolonikoen artean %58,82-koa zehazki (endometriko minbizia salbu). Mutaziorik ohikoena bibliografian azaldutako MSH2 dela ondorioztatu da (9) eta, horrekin batera, batez ere emakumeak minbizia mota hau pairatzen duten pazienteak direla ikusi da. Beraz, azaleko minbiziak duen garrantzia dela eta, bestelako eskuhartzea beharrezkoa den planteatu beharra dago eta, batez ere, bildu den sexuen arteko ezberdintasuna aztertu.

Azkenik, prostatako minbizia jasateko arriskua %5-24 artean zehaztu da, batez ere MSH2 mutazioaren eramaileen artean (3), gure datuen bilketan jaso dugun informazioan bezala. Izan ere, gure pazienteen %4,62-ak prostatako minbizia pairatu du, hauen artean mutaziorik ohikoena MSH2 izan delarik.

Hori dela eta, beste motako minbizia extrakolonikoak pairatzeko arriskua, mutazio mota eta sexuaren arabera estratifikatu daiteke. MSH2 urdaila, heste-mehea, area, behazun bidea, giltzurruna, gernu bidea, prostata eta garuneko minbizien garapenean arrisku handiena duen mutazioa da, gizonezko zein emakumezkoetan. Salbuespen bakarra gizonezkoen artean urdaila, heste-mehea, area eta behazun bideko minbiziak dira, non arrisku handiena MLH1-ek eragiten duen (3). Beraz, eta kontuan izanik gure laginean mutazio mota ohikoena MSH2 dela (pazienteen %40-a), bizitzan zehar mediku espezialistak zehaztutako jarraipen prozeduren eta, are gehiago, minbizek eragin ditzazketen sintoma eta zeinuei arretatsu egotearen garrantzia ikertu beharreko gaia da.

Eztabaidaren atalarekin bukatzeko, nire iritziz ikerketaren muga garrantzitsuena lagin tamaina izan da. Izan ere, kasu batzuetan ikertu den aldagaietako bat paziente bakarrak betetzen zuen; adibidez, obarioko minbizia pairatu izana. Nolanahi ere, gure laginean aztertu diren datu askok artikulu zientifikoetan lortu diren datuen antzekoak edota

berdinak izan da. Horrekin batera, datu bilketa egin bitartean, maiztasun handian agertu da histerektomia eta ooforektomia bilateralala jasan duten emakumeak, adibidez. Ondorioz, interes handikoa izango litzateke emakume horietan minbizia ginekologikoak garatu dituzten aztertzea eta, are gehiago, neurri profilaktiko horrekin burutu ez duten emakumeekin alderatzea. Hori dela eta, etorkizunean ikerketa handiagoa bat burutzeko aldagaia interesgarriak izan daiteke.

## 10. ONDORIOAK

Behin gure ikerketaren emaitzak beste ikerlanekin alderatu eta gero, errebisio bibliografikoan deskribatutako aldagai gehienak gure emaitzetan errepikatzen direla ondorioztatu da. Hauen artean, Lynch sindromearen testuinguruan garrantzi handiko parametroak aurkitzen dira; hala nola, kolon eta ondesteko minbizia garatzeko batez besteko adina, minbizia kolon proximalean kokatzeko lehentasuna, tumore sinkronikoak zein metakronikoak jasateko arrisku handituak eta emakumeen artean minbizia ginekologikoak duen eragin nabarmena.

Nolanahi ere, errebisio bibliografikoarekin bat etorri ez diren datuak ere lortu ditugu. Hauen artean, kolon eta ondesteko, endometrioko eta obarioko minbizien ehunekoak azpimarratzekoa dira. Izan ere, bizitzan zehar minbizia mota hauek garatzeko arrisku handiagoa deskribatzen da. Azken baieztapen hori, gure laginean burutu beharreko jarraipenen garrantzia isladatzen du.

Horrez gain, datuak bildu eta emaitzak deskribatu bitartean, etorkizunean aztertu ahal diren interes handiko parametroak ere lortu dira; adibidez, minbizia ginekologikoen garapenean neurri profilaktikoen abantailak.

Laburdilduz, zenbait muga egon diren arren (lagina osatzen paziente kopuru mugatua eta historia kliniko batzuen datu faltak, besteak beste), ondorioztatu diren emaitzak gehienak bat etorri dira artikulu zientifikoetan deskribatutako datuekin. Beraz, Lynch sindromearen inpaktuaren azterketa egokia egin izan da.

Gaur egun dauden baieztapen zientifikoak oinarritzat hartuta, Lynch sindromearen testuinguruan ikerketa berriak egitea berebiziko garrantzia du, pazienteen arreta hobetzeko beharrezkoak diren ezagutzak eraberritzeko.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [kotsulta, 2021/11/19];41(9):585–596. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245076/>
2. Seppälä TT, Latchford A, Negoï I, Sampaio Soares A, Jimenez-Rodriguez R, Sánchez-Guillén L, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *Br J Surg* [Internet]. 2021 [kotsulta,2021/10/19];108(5):484–498. Erabilgarri: <https://academic.oup.com/bjs/article/108/5/484/6287132>
3. Cerretelli G, Ager A, Arends MJ, Frayling IM. Molecular pathology of Lynch syndrome. *J Pathol* [Internet]. 2020 [kotsulta,2021/12/9];250(5):518–531. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141610/>
4. Van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Balaguer F, Dekker E, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* [Internet]. 2019 [kotsulta, 2021/12/9];51(11):1082–1093. Erabilgarri: <https://www.esge.com/endoscopic-management-of-lynch-syndrome-and-of-familial-risk-of-colorectal-cancer-esge-guideline/>
5. Snowsill T, Coelho H, Huxley N, Jones-Hughes T, Briscoe S, Frayling IM, et al. Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: Systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2017 [kotsulta, 2022/01/31];21(51):1–238. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895526/>
6. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* [Internet]. 2020 [kotsulta, 2022/02/02];69(3):411–444. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780574/>

7. Argillander TE, Koornstra JJ, van Kouwen M, Langers AMJ, Nagengast FM, Vecht J, et al. Features of incident colorectal cancer in Lynch syndrome. *United Eur Gastroenterol J* [Internet]. 2018 [kotsulta 2022 otsailak 2];6(8):1215–1222. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288284/>
8. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: First report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* [Internet]. 2017 [kotsulta, 2022/02/04];66(3):464–72. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26657901/>
9. Hall MJ, Lamont JT, Goff B, Grover S. Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome). *Diagnostic Pathol Gastrointest* [Internet]. 2016 [kotsulta, 2022/02/04]:498–499. Erabilgarri: <https://www.uptodate.com/contents/lynch-syndrome-hereditary-nonpolyposis-colorectal-cancer-cancer-screening-and-management>
10. Osakidetza [Internet]. Euskal Herria. Programa de prevención del Cáncer Colorrectal. 2020 [kotsulta, 2022/02/21]. Erabilgarri: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/enfermedad-cancer/-/programa-de-prevencion-del-cancer-colorrectal/>
11. Kaminski M, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees C, Dekker E, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* [Internet]. 2017 [kotsulta, 2022/02/06];49(04):378–397. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28268235/>
12. Kim EJ, Park Y Il, Kim YS, Park WW, Kwon SO, Park KS, et al. A Korean experience of the use of Boston bowel preparation scale: A valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [kotsulta, 2022/02/06];20(4):219–224. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25038207/>
13. Murra Saca J. Atlas de Video Endoscopia Gastrointestinal de El Salvador [Internet]. El Salvador. 2015 - [kotsulta, 2022/03/03]. Erabilgarri: <http://www.gastrointestinalatlas.com>

14. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A, Adams MA, Dorn SD, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 [konsulta, 2022/02/06];149(3):777–782. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26226577/>
15. Engel C, Vasen HF, Seppälä T, Aretz S, Bigirwamungu-Bargeman M, de Boer SY, et al. No Difference in Colorectal Cancer Incidence or Stage at Detection by Colonoscopy Among 3 Countries With Different Lynch Syndrome Surveillance Policies. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 [konsulta, 2022/02/12];155(5):1400–1409.e2. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063918/>
16. Newton K, Green K, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Colonoscopy screening compliance and outcomes in patients with lynch syndrome. *Colorectal Dis* [Internet]. 2015 [konsulta, 2022/02/12];17(1):38–46. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25213040/>
17. Rahmi G, Lecomte T, Malka D, Maniere T, Le Rhun M, Guimbaud R, et al. Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with lynch syndrome: A prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [konsulta, 2022/02/13];110(2):288–298. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601014/>
18. Bisschops R, Tejpar S, Willekens H, De Hertogh G, Van Cutsem E. Virtual chromoendoscopy (I-SCAN) detects more polyps in patients with Lynch syndrome: a randomized controlled crossover trial. *Endoscopy* [Internet]. 2017 [konsulta, 2022/02/13];49(4):342–350. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107763/>
19. Parker WM, Hennig K, Burton-Chase AM. For women, lynch syndrome is about more than colon cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* [Internet]. 2019 [konsulta, 2022/02/16];12(12):831–835. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554630/>
20. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [konsulta, 2022/02/16];110(2):223–262. Erabilgarri: <https://acgcdn.gi.org/wp->

content/uploads/2018/04/ACG-Genetic-Testing-Hereditary-GI-Cancer-Guideline-Summary.pdf

21. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med* [Internet]. 2019 [konsulta, 2022/02/22];21(10):2390–2400. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918358/>
22. Anyla M, Lefevre JH, Creavin B, Colas C, Svrcsek M, Lascols O, et al. Metachronous colorectal cancer risk in Lynch syndrome patients—should the endoscopic surveillance be more intensive?. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2018 [konsulta, 2022/03/15];33(6):703–708. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29532206/>
23. Medline Plus [Internet]. EE.UU.: Biblioteca Nacional de Medicina; 2022 [konsulta, 2022/02/22]. Erabilgarri: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007379.htm>