

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER HEREDITARIO

TERCERA EDICIÓN

**SERVICIO DEL PLAN ONCOLÓGICO
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA
GENERALITAT, 2015**

PRESENTACIÓN

El cáncer con predisposición hereditaria supone un porcentaje de entre un 5-10% de todos los cánceres; este hecho y los últimos descubrimientos en genética llevaron a la Conselleria de Sanitat a impulsar la creación y puesta en marcha de un Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en la Comunitat Valenciana.

En este contexto desde la Dirección General de Salud Pública, y la Dirección General de Asistencia Sanitaria, se impulsó desde el año 2005 la creación de Unidades de Consejo Genético en Cáncer ubicadas en los servicios de oncología médica de 5 hospitales de la Comunitat Valenciana, y que actúan a la vez como puntos de referencia del resto de hospitales de nuestra Comunitat.

Entre sus actividades se contemplan las siguientes: valoración de riesgos, estudio de árbol genealógico, estudio y/o diagnóstico predictivo, recomendaciones individualizadas, registro y seguimiento de los casos, y apoyo psicológico en caso necesario. El consejo genético en cáncer en nuestra Comunitat se desarrolla en el contexto de un programa organizado a través de un equipo multidisciplinar, por lo que el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha otorgado al Programa de Consejo Genético en Cáncer el reconocimiento de **Buena Práctica del Sistema Nacional de Salud en la Estrategia en Cáncer**.

Para la coordinación de actividades que se llevan a cabo en las unidades de consejo genético en cáncer, y teniendo en cuenta el abordaje integral que todo enfermo oncológico necesita, se elaboró como herramienta de apoyo para todos los profesionales implicados, una guía de práctica clínica en cáncer hereditario. Es esta es la tercera edición, revisada y actualizada, para asesorar y establecer recomendaciones apoyadas en la evidencia científica disponible.

Esperamos que esta guía de práctica clínica sirva a todos los profesionales sanitarios como herramienta de ayuda en la toma de decisiones, consiga disminuir la variabilidad en la práctica clínica y contribuya a mejorar la calidad asistencial prestada a nuestros usuarios y ciudadanos.

Ana María García García
Directora General de Salud Pública

ÍNDICE

Autoría y colaboraciones	3
Preguntas para responder	5
Niveles de evidencia y grado de recomendación	6
Recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica	9
Introducción	24
Alcance y Objetivos	25
Metodología	26
Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en la C. Valenciana	32
Cáncer de mama y ovario hereditario	45
Síndrome de Lynch	80
Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)	100
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 y Carcinoma medular de tiroides	114
Síndrome de Von Hippel-Lindau	119
Síndrome de Retinoblastoma Hereditario	123
Síndrome de Cowden	129
Síndrome de Peutz-Jeghers	139
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1	146
Síndrome Feocromocitoma / Paraganglioma Hereditario	153
Evaluación psicológica del paciente y sus familiares	163
Metodología de los laboratorios	175
Anexos:	
1. Aspectos legales y éticos	186
2. El consentimiento informado	189
3. Sectorización del consejo genético en la Comunitat Valenciana	205
4. Manual de calidad de los laboratorios de genética molecular	207
5. Biobanco	216
6. Declaración de interés	221
7. Reconocimiento: Buena Práctica del Sistema Nacional de Salud	222
8. Orden de 5 de junio de 2015	223

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario

Catalina Aubalat Suárez. Psicóloga. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital General Universitario de Elche.

Víctor Manuel Barberá Juan. Biólogo. Facultativo Unidad de Genética Molecular. Hospital General Universitario de Elche.

Marta Belenchón Lozano. Psicóloga. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Pascual Bolufer Gilabert. Médico especialista en Análisis Clínicos. Laboratorio Biología Molecular del Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Adela Castillejo Castillo. Bióloga. Facultativa Unidad de Genética Molecular. Hospital General Universitario de Elche.

Isabel Chirivella González. Médica especialista en Oncología. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Inmaculada de Juan Jiménez. Farmacéutico especialista en Análisis Clínicos. Laboratorio Biología Molecular del Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

M^a Zaida García Casado. Biólogo adjunto. Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Valenciano de Oncología

María José Juan Fita. Médica especialista en Oncología. Unidad de Consejo Genético en Cáncer. Instituto Valenciano de Oncología.

Pilar Llombart Fuertes. Psicóloga. Unidad de Consejo Genético en Cáncer. Instituto Valenciano de Oncología.

José Antonio López Guerrero. Biólogo adjunto y Jefe Clínico. Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Valenciano de Oncología.

Jacobo Liliano Martínez Santamaría. Bioquímico. Director científico del Biobanco IBSP-CV y Coordinador de la Red Valenciana de Biobancos.

Rosario Morales Moreno. Psicóloga. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Juan Silvestre Oltra Soler. Biólogo Adjunto. Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Pilar Peris Suller. Psicóloga. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital Provincial de Castellón.

Ana Beatriz Sánchez Heras. Médica especialista en Oncología. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital General Universitario de Elche.

Ángel Agustín Segura Huerta. Médico especialista en Oncología. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

José Luis Soto Martínez. Biólogo especialista en Inmunología y Jefe de la Unidad de Genética Molecular. Hospital General Universitario de Elche.

Isabel Tena García. Médica especialista en Oncología. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital Provincial de Castellón.

Coordinación

Diana Carolina Chaparro Barrios. Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio del Plan Oncológico. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat

Dolores Cuevas Cuerda. Médica Jefa del Servicio de Protocolización e Integración asistencial. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Conselleria de Sanitat

Dolores Salas Trejo. Médica Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Jefa del Servicio del Plan Oncológico de la Comunitat Valenciana. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat

Colaboración Experta. Revisión Externa

Ángel Miguel Alonso Sánchez. Consultant Clinical Geneticist. Northern Genetics Department. Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust. Institute of Genetic Medicine. International Centre for Life. Central Parkway.

Ignacio Blanco. Genetista Clínico. Coordinador del Programa de Asesoramiento y Genética Clínica. Hospital Germans Trias i Pujol.

Carmen Guillén Ponce. Jefe de sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Pedro Pérez Segura. Médico Especialista en Oncología. Adjunto Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Instituto médico Valenciano.

Otras colaboraciones

Carolina Abril Tormo. Ingeniera. Especialista en Biotecnología. Responsable Laboratorio Biobanco IBSP-CV. Coordinadora adjunta de la Red Valenciana de Biobancos

Cristina Alenda González. Médica Especialista en Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante

Dolores Chover Lara. Enfermera. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital Provincial de Castellón.

Antonio Ferrández Izquierdo. Médico Especialista en Anatomía Patológica. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Vicenta Garcés Honrubia. Enfermera. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Mercedes García Garijo. Enfermera. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Francisco Javier Gómez Romero. Médico Residente en Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital General Universitario de Elche

Samuel Navarro Fos. Médico Especialista en Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Sarai Palanca Suela. Farmacéutico especialista en Análisis Clínicos. Laboratorio Biología Molecular del Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Artemio Payá Roma. Médico Especialista en Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante

Raquel Perea Ibáñez. Enfermera. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hospital General Universitario de Elche.

María Rocío Zurriaga Carda. Médica residente en Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital General Universitario de Elche.

Preguntas para responder

¿Cuáles son los criterios de estudio genético *BRCA1* y *BRCA2* en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama?

¿Qué medidas de reducción de riesgo se recomiendan en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama?

¿Qué alternativas de seguimiento existen en mujeres con mutación *BRCA*?

¿Qué seguimiento clínico debe hacerse en varones portadores de mutaciones en *BRCA*?

¿Qué alternativas de quimioprevención del cáncer de mama y ovario se recomiendan?

¿Qué tipos de cirugías reductoras de riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación *BRCA* se recomiendan?

¿Qué cirugía reductora de riesgo de cáncer de ovario se recomienda?

¿Cuál es el seguimiento tras la cirugía reductora de riesgo?

¿Cuáles son las alternativas de seguimiento en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama hereditario tras un resultado genético no informativo?

¿Cuáles son los criterios de estudio genético de S. Lynch?

¿Debe practicarse cirugía profiláctica en mujeres con S. Lynch?

¿Existen opciones de quimioprevención en pacientes con S. Lynch?

¿Cuáles son las medidas de reducción de riesgo tras la detección de mutación en pacientes con S. Lynch?

¿Cuáles son las edades recomendadas para la tiroidectomía profiláctica según las distintas mutaciones detectadas en *RET*?

¿Cuál es la monitorización clínica de los portadores de MEN2 según la mutación detectada?

¿Cuál es el seguimiento en pacientes con VHL según la edad?

¿Cuál es el seguimiento de cáncer de colon y cáncer renal en pacientes con mutación *PTEN*?

¿Qué seguimiento debe hacerse a los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers?

¿Qué intervención psicológica deben recibir las mujeres con mutación en genes *BRCA* y serán sometidas a intervenciones profilácticas?

Niveles de evidencia y grado de recomendación

Para establecer los niveles de evidencia y grados de recomendación en cada uno de los aspectos evaluados en esta guía, se ha utilizado la clasificación propuesta por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (OCBM). Actualmente existen más de 100 sistemas para valorar la calidad de la evidencia, y en la mayoría de estas clasificaciones se opta por señalar unos niveles de evidencia y grado de recomendaciones que sólo tienen en cuenta los estudios sobre intervenciones terapéuticas. La elección de la clasificación OCBM está justificada por la evaluación en la guía de aspectos relacionados con diagnóstico, pronóstico, factores de riesgo, e intervenciones terapéuticas.

Esta clasificación establece 5 niveles de evidencia (de 1 a 5), y 5 grados de recomendación (de A a D). El grado de recomendación A, el más alto, se corresponde con estudios de nivel 1. El grado de recomendación B se entiende como una recomendación favorable y se corresponde con estudios de nivel 2 o 3. El grado de recomendación D se explica como una recomendación favorable pero de forma no concluyente, y se corresponde con estudios de nivel 4. El grado de recomendación D ni recomienda ni desaprueba la intervención a realizar, se corresponde con estudios de nivel 5.

Las recomendaciones descritas a lo largo de la guía se han clasificado de acuerdo al peso de la evidencia en que se sustentan, y para su redacción se han seguido las directrices de Guíasalud. Son específicas y no ambiguas, están orientadas a la acción, no utilizan nombres comerciales ni incluyen dosis de fármacos, están redactadas de una en una y ordenadas por capítulos, son fácilmente identificables y separadas del resto de comentarios al final de cada capítulo; y por último existe una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y los niveles de evidencia en que se sustenta.

CENTRO DE MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA DE OXFORD

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación.
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (<80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
	3 b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad

* Si tenemos un único estudio con intervalos de confianza amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D

Estudios de diagnóstico

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas
	1 b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico
	1 c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico.
B	2 a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudios exploratorios que, a través de p. e. una regresión logística, determinan qué factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas.
	3 b	Comparación cegada u objetiva de un espectro una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio.
C	4	Los estándares de referencia no son objetivables, cegados o independientes Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes. El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido

		con pacientes diagnosticados de otra condición.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales

Estudios de historia natural y pronóstico

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas
	1 b	Estudios de cohortes individuales con > 80% de seguimiento
	1 c	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un ECA, con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
	2 b	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un ECA o GPC no validadas
	2 c	Investigación de resultados en salud
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad

*Si tenemos un único estudio con intervalos de confianza amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D.

Análisis económico y análisis de decisiones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas de la evidencia; e inclusión de análisis de sensibilidad.
	1 c	Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores pero más caras.
B	2 a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas con evidencia limitada; estudios individuales; e inclusión de análisis de sensibilidad
	2 c	Investigación en resultados de salud
	3 b	Análisis sin medidas de coste precisas pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes
C	4	Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en teorías económicas.

Recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica

SÍNDROME MAMA/OVARIO

Recomendaciones de remisión a UCGC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama		
Mutación conocida BRCA en línea germinal en un familiar o a nivel somático en una paciente.	2	A
Familias con un caso - Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años, - Cáncer de mama bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores), - Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente, - Cáncer de mama TN \leq 50 años, con o sin historia familiar, o - Cáncer de ovario epitelial de alto grado (o trompa o primario peritoneal) no mucinoso, con o sin historia familiar	2	A
Familias con dos casos en familiares de primer grado * - Dos casos de cáncer de mama antes de los 50 años, - Cáncer de mama bilateral y otro caso de cáncer de mama < 50 años,, - Dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad), - Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad), o - Cáncer de mama en el varón, con historia familiar de CM/CO.	2	A
Familias con tres o más casos afectados por CM y/o CO, al menos dos en familiares de primer grado	2	A

No considerar a los varones al contabilizar el grado de parentesco.

*: Familiares de primer grado son madres, hijas o hermanas

Recomendaciones de prevención	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama		
Reducir la ingesta calórica total, evitar la obesidad, realizar ejercicio físico con regularidad, y moderar el consumo de alcohol	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama		
Instrucción y educación en la autoexploración mamaria mensual postmenstrual. Se recomienda su inicio desde los 20 años.	4	C
Exploración mamaria y de territorios de drenaje ganglionar efectuada por un médico experto en dicha exploración. Se recomienda iniciarla desde los 25 años, con una periodicidad de 6 meses	4	C
Realización de mamografías en dos proyecciones con periodicidad anual a partir de los 30-35 años (10 años antes del diagnóstico más joven de la familia)	3b	B
Realización sistemática de RM mamaria anual dentro del programa de seguimiento a todas las mujeres con mutación <i>BRCA</i> desde los 25-30 años. Deberán realizarse entre el día 7-15 del ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas. La mamografía y la RM mamaria se pueden hacer al mismo tiempo de forma anual o de forma alternante cada 6 meses.	2a	B
Realización de exploración ginecológica con ecografía transvaginal (preferiblemente del día 1-10 del ciclo en mujeres premenopáusicas) y determinación sérica de CA 125 (preferiblemente después del día 5 del ciclo en mujeres premenopáusicas) con una periodicidad semestral para las mujeres con mutación <i>BRCA+</i> desde los 30 años sólo debe recomendarse en mujeres que no desean cirugía de reducción de riesgo o hasta el momento de realizarla debido a que claramente es inferior.	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Varones		
Autoexploración mensual desde los 35 años, mamografía basal a los 40 años y valorar anual en caso de ginecomastia o parénquima glandular con alta densidad mamográfica en la mamografía basal.	4	C
Cribado de cáncer de próstata con examen rectal y PSA anual a iniciar entre los 40 años.	4	C

Recomendaciones de cirugía reductora de riesgo	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
En mujeres sanas con mutación en <i>BRCA1/2</i> se recomienda la cirugía de reducción de riesgo de cáncer de mama mediante mastectomía ahorradora de piel con o sin preservación del pezón (debe valorarse la biopsia de pezón). Valorar la posible repercusión psicológica.	2	B
En mujeres con antecedentes de cáncer de mama se puede valorar la mastectomía contralateral profiláctica sobre todo en estadios precoces	2	B
En mujeres con mutación <i>BRCA1/2</i> recién diagnosticadas de cáncer de mama hay que considerar la mastectomía bilateral si son jóvenes	2	B
En mujeres con mutación <i>BRCA1/2</i> y cáncer de ovario sólo hay que considerar la mastectomía profiláctica en largas supervivientes	2	B
Salpingo-ovariectomía bilateral como un procedimiento efectivo de reducción de riesgo de cáncer que permite un diagnóstico precoz de cáncer de ovario en el momento de la cirugía y que reduce significativamente el riesgo de cáncer de mama y ovario en mujeres sanas y diagnosticada de cáncer de mama en estadio precoz con mutación en los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> . Esta reducción del riesgo de cáncer reduce la mortalidad global	1c	A

Recomendaciones de seguimiento tras cirugía reductora de riesgo	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Tras cirugía de mama: si hay antecedente de cáncer de mama y mastectomía se recomienda RNM anual. Si no hay antecedente de cáncer de mama se recomienda seguimiento clínico y técnicas de imagen que requieran por la reconstrucción.	4	C
Tras salpingo-ovariectomía bilateral se recomienda seguimiento clínico. Se puede valorar seguimiento con ecografía y Ca12.5 anual por el riesgo de carcinomatosis peritoneal.	4	C

SÍNDROME DE LYNCH

Recomendaciones de remisión a UCGC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Utilización de los criterios de Amsterdam y Bethesda para seleccionar a las familias que se van a realizar un análisis genético/molecular. Como criterio de selección de las familias para realizar análisis genético /molecular, se podrá realizar estudio inmunohistoquímico a menores de 70 años con diagnóstico de cáncer colorrectal/endometrial, conforme la disponibilidad de recursos lo permita. Esta última recomendación se irá aplicando progresivamente en nuestras unidades.	2	B

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
CÁNCER COLORRECTAL Realización de colonoscopia cada 1-2 años, desde los 20-25 años, o 2-5 años antes que el caso más joven de CCR diagnosticado en la familia.	2b	B
CÁNCER DE ENDOMETRIO Realización de examen pélvico y aspirado endometrial anual, empezando a los 30-35 años	3a	B
CÁNCER DE OVARIO Realización de ecografía transvaginal anual empezando a los 30-35 años.	3a	B
CÁNCER GÁSTRICO Cribado inicial mediante endoscopia digestiva alta y biopsia, y en persona en riesgo (valoración individual) a partir de los 30-35 años, tratamiento de la infección H. Pylorii si se detecta, cada 2-3 años.	4	C
CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES DE PELVIS RENAL, URETER, Y VEJIGA Análisis de orina anual a partir de los 25-30 años.	4	C
OTROS CÁNCERES Cáncer de páncreas: No se recomienda cribado. Cáncer intestino delgado: No se recomienda cribado. Cáncer de mama: Se recomienda cribado como en población general. Cáncer de próstata: Se recomienda cribado como en población general. Tumores de Sistema Nervioso Central: No se recomienda cribado. La guía NCCN recomienda exploración neurológica anual a partir de los 25-30 años.	4	C

Recomendaciones de quimioprevención	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
La opción de aspirina a dosis baja, con sus riesgos y beneficios, debe discutirse con el paciente.		
	2b	B

Recomendaciones de cirugía reductora de riesgo	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
COLECTOMÍA Colectomía total con anastomosis ileorrectal como tratamiento de CCR si éste no puede ser extirpado por colonoscopia. Cirugía menos extensa puede considerarse en pacientes mayores de 60-65 años, o con disfunción del esfínter.		
HISTERECTOMÍA Y SALPINGOOFORRECTOMÍA Histerectomía y salpingooforectomía bilateral profiláctica después de haber completado sus deseos de descendencia o a la edad de 40 años, especialmente en portadoras de mutación en MSH6, MLH1, y MSH2.		
	2b	B
	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Cáncer colorrectal tipo X		
Un seguimiento menos intensivo es adecuado, con colonoscopias cada 3 años a partir de los 45 años, o 10 años antes del primer diagnóstico de CCR en la familia. No suelen asociarse otros tumores de la esfera del SL, por lo que no se recomienda el cribado de otros tumores.		
	2b	B

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
PAF clásica		
El cribado reduce la aparición de cáncer y la mortalidad por cáncer colorectal	3b	B
El control colonoscópico debería empezar de forma regular a los 10-15 años y con intervalo bienal	3b	B
El control endoscópico de la afectación duodenal debería iniciarse no más tarde de los 30 años entre los 25-30 años	4	C

Recomendaciones de tratamiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
PAF clásica		
Los pacientes deben ser tratados quirúrgicamente para evitar el desarrollo de cáncer colorrectal	4	C
Debe controlarse endoscópicamente el reservorio o el remanente rectal	3b	B
Ante afectación duodenal grave se recomienda duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica y anastomosis pancreo-gástrica	4	C
Los tumores desmoides deben tratarse en primer lugar con AINES asociados a Tamoxifeno. Sulindac 300 mg en combinación con tamoxifeno (40-120 mg). La cirugía es controvertida y debe reservarse para complicaciones graves para el paciente.	3b	B

Recomendaciones de quimioprevención	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
PAF clásica		
Los AINES deben reservarse como adyuvantes tras la cirugía profiláctica junto a la vigilancia endoscópica para reducir los pólipos rectales. Cuidado con la toxicidad cardiaca de los coxibs.	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
PAF atenuada		
El control colonoscópico debería empezar de forma regular a los 18-20 años y realizarse cada 2 años.	3b	B

Recomendaciones de tratamiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
PAF atenuada		
Los pacientes con PAF atenuada deben ser tratados quirúrgicamente para evitar el desarrollo de cáncer colorrectal cuando no puedan controlarse los pólipos mediante colonoscopia.	4	C
La técnica debe ser una colectomía subtotal con anastomosis ileorectal siempre que después pueda controlarse endoscópicamente el remanente rectal	4	C

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2 Y CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Recomendaciones de estudio (secuenciación directa del oncogén RET)	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
1. Caso único de carcinoma medular de tiroides en una familia diagnosticado por debajo de los 70 años. 2. Carcinoma Medular de Tiroides en edad temprana (<50 años), multifocales o bilaterales. 3. Feocromocitoma en edad temprana o bilateral. 4. Asociación en un mismo paciente de CMT y feocromocitoma o con otras	4	C

Recomendaciones de cirugía reductora de riesgo		Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Edades de valoración de la tiroidectomía profiláctica según la mutación detectada			
Genotipo RET (mutación en codón)	Recomendación		
883,918,804	Antes del primer año de edad	5	D
634	Entre los dos y los cuatro años	4	C
609,611,618,620,630,804	Antes de los seis años de edad	2b	B
533,649,666,768,790,791,804,891,912	Antes de los 10 años o tras una prueba de estimulación anormal	1c	A

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Carcinoma Medular de tiroides		
Antes y después de la Tiroidectomía total. Ecografía cervical anual.	4	C
Calcitonina sérica y CEA basal; si están elevados previamente al menos bienal.	4	C

Recomendaciones de seguimiento*		Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Hiperparatiroidismo			
Codón	Recomendación		
634	Calcio sérico y PTH anual	4	C
609,611,618,620,790,791	Desde los 10 años bienal	4	C
768,804,891	Hiperparatiroidismo infrecuente.	4	C
883,918,922 (MEN2B)	Hiperparatiroidismo no es una característica.	4	C

* La vigilancia en los pacientes positivos también presenta diferentes matices según la mutación detectada

SÍNDROME DE RETINOBLASTOMA HEREDITARIO

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Oftalmoscopia indirecta: <ul style="list-style-type: none">▪ Primer año cada 2-3 meses.▪ Segundo año: cada 3-4 mese.▪ Tercer a quinto año: cada 6 meses▪ Después quinto año: anual	4	C

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Colonoscopia basal a los 8 años. Si hay pólipos repetirla cada 3 años. Si no hay pólipos, repetir a los 18 años y posteriormente cada 3 años. Después de los 50 años, realizarla anual o bianualmente	3	B
Gastroscopia: a los 8 años. Si hay pólipos repetirla cada 3 años. Si no hay pólipos, repetir a los 18 años y posteriormente cada 3 años. Después de los 50 años, realizarla anual o bianualmente.	3	B
Intestino delgado: video-cápsula endoscópica basal a los 8 años, posteriormente cada 3 años si hay pólipos o desde los 18 años si no los hay	3	B
Testículo: exploración teste desde el nacimiento anual y ecografía testicular si se detecta anomalía	4	C
Exploración ginecológica: examen pélvico, ecografía transvaginal y citología anual desde los 25 años	4	C
Mama: autoexploración mamaria mensual desde los 18 años, exploración clínica cada 6-12 meses, RMN mamaria anual desde los 25 hasta los 50 años y posteriormente mamografía anual.	4	C
Examen clínico de tiroides anual.	4	C

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE TIPO 1 (MEN 1)

Recomendaciones de estudio genético	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Realizar estudio genético a todo paciente con diagnóstico clínico de MEN1 de presentación típica.	4	C
Realizar estudio genético a todo paciente con sospecha de síndrome MEN1 y presentación atípica (por ejemplo hiperparatiroidismo multiglandular)	4	C
Realizar estudio genético previo a iniciar screening en paciente o familiares	4	C
Se realizará el estudio antes de los 5 años	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Tumores de Paratiroides		
Concentración PTH y Ca++ en plasma anual desde los 8 años.	4	C
Cirugía: siempre por un equipo de cirugía entrenado con paratiroidectomía subtotal –al menos 3.5 glándulas- o paratiroidectomía total. Se debe considerar la posibilidad de autotransplante en todos los casos. No existe un consenso sobre el momento más adecuado a realizarlo	4	C
Se recomienda realizar tiemectomía transcervical en el momento de la paratiroidectomía	4	C
No se recomienda realizar paratiroidectomía mínimamente invasiva dado que los pacientes presentan típicamente afectación multiglandular	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Tumores neuroendocrinos pancreáticos		
Evaluación anual de perfil hormonal pancreático: iniciar insulina con niveles de glucosa asociados desde los 5 años ; glucagón, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático y cromogranina A antes de los 10 años y añadir gastrina y pH a partir de los 20 años	4	C
RM anual abdominal (vigilancia duodenopancreática) preferido al TC abdominal ó Ecografía Endoscópica. Se recomienda iniciar estudio por imagen antes de los 10 años	4	C
La curación de cada uno de los tumores se basa en la cirugía siempre que sea posible No obstante, previamente a la cirugía siempre hay que hacer un amplio despistaje de enfermedad metastásica.	4	C
Gastrinoma: la indicación de cirugía podría ser curativa para tumores localizados en páncreas siempre que se realizara por un equipo de cirugía endocrina entrenado. No obstante, la mayoría de pacientes presenta múltiples gastrinomas submucosos duodenales en los que los que el manejo	4	C

clínico resulta controvertido. En estos casos se sugiere el manejo médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) para la mayoría de los pacientes y la valoración de los análogos de la somatostatina para disminuir la secreción gástrica. Existe la posibilidad en centros muy entrenados de realizar excisión local de estos tumores, la duodenectomía o la duodenopancreatectomía en casos excepcionales que pueden aumentar. Pese a que la pancreatoduodenectomía ofrecería la posibilidad más alta de curación en pacientes MEN1, no se recomienda su realización por su elevada morbimortalidad.		
Gastroscopia periódica en con hipergastrinemia para descartar presencia de úlcera péptica o tumor carcinoide	4	C
Manejo de los tumores pancreáticos no funcionantes: es controvertido. Se recomienda considerar la cirugía en aquellos mayores de 1 cm o en aquellos que hallas crecido de forma significativa en 6-12 meses	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Tumores de hipófisis		
Evaluación anual de perfil hormonal hipofisario: prolactinoma, IGF-1 a partir de los 5 años.	4	C
RM hipofisaria cada 3-5 años a partir de los 5 años.	4	C
En pacientes con hallazgos anormales se deberían ampliar los estudios hormonales del eje hipotálamo hipofisario.	4	C
Su tratamiento es similar al de los casos esporádicos consistiendo en agonistas dopaminérgicos para el prolactinoma, octeotride o lanreotide para tumores GHRH y preferido a la hipofisectomía selectiva transesfenoidal y reservando la radioterapia para tumor residual irresecable.	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Tumores de timo, neuroendocrinos, broncopulmonares y gástricos		
RM de tórax cada 1-2 años o TC de baja irradiación a partir de los 15 años	4	C
Gastroscopia con toma de biopsias cada 3 años en aquellos pacientes con hipergastrinemia para descartar úlcera péptica o tumor carcinoide gástrico tipo II	4	C
La evaluación por ecoendoscopia se puede valorar en los casos de sospecha para apoyar el diagnóstico	4	C
La resección del tumor cuando es posible, es curativa. En el tumor carcinoide gástrico las lesiones menores de 10 mm pueden seguir vigilancia endoscópica. Las mayores de 10 mm requieren resección endoscópica si es posible o gastrectomía parcial o total en función de su tamaño	4	C
No se ha establecido el empleo de análogos de la somatostatina en tumores carcinoides gástricos tipo II	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Tumores adrenales		
RM abdominal cada 3 años (recomendación mínima), acompañando a la vigilancia de tumores neuroendocrinos pancreáticos a iniciar antes de los 10 años.	4	C
Seguimiento anual si aparecen lesiones adrenales buscando hallazgos compatibles con malignidad (imágenes revisadas por radiólogos expertos)	4	C
Evaluación bioquímica: sólo para aquellos pacientes con tumores > 10 mm buscando hiperaldosteronismo e hipercortisolemia.	4	C
Su tratamiento es similar al de los casos esporádicos. La cirugía es de elección en tumores funcionantes y en los no funcionantes de características atípicas, mayores de 4 cm o con crecimiento significativo en un intervalo de 6 meses	4	C

SÍNDROME FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA HEREDITARIO (PHEO/PGL)

Recomendaciones de estudio genético	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Realizar estudio genético a todos los pacientes afectados de paraganglioma	1b	A
Realizar estudio genético a los pacientes con feocromocitoma menores de 45 años.	1b	A
Estudiar en todo paciente únicamente los genes SDHx.	3b	B

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Determinar catecolaminas y metanefrinas en plasma mediante la técnica de espectrometría de tandem masas anualmente	1c	A
Controlar la tensión arterial anualmente	1c	A
Determinar metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas por HTLC	1c	A
Exploración ORL por un otorrino entrenado anualmente	4	C
Realización de Resonancia Magnética Nuclear Cervico-torácico-abdomino-pélvico bianual.	4	C

INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA

Recomendaciones de intervención psicológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Evaluación psicológica antes de la realización del estudio genético y posterior a la comunicación del resultado para la detección de variables psicológicas clave que deban ser objeto de intervención.	3b	B
Las mujeres portadoras de mutación BRCA y que decidan someterse a intervenciones de cirugía profiláctica requieren un asesoramiento psicológico pre y a lo largo de todo el proceso, que haga especial hincapié en los riesgos/beneficios de dichas cirugías sobre su calidad de vida, imagen corporal, percepción de riesgo, funcionamiento afectivo, sexual y emocional.	3b	B
Favorecer la comunicación abierta entre los miembros de la familia para asegurar el bienestar y la adaptación psicológica de los participantes.	3b	B

Introducción

El avance en el conocimiento del genoma humano y en los mecanismos genéticos asociados a la predisposición a desarrollar tumores malignos, permite explicar la aparición de determinados cánceres agrupados en una misma familia.

Actualmente estamos asistiendo a una reorientación de la medicina basándose en la predicción y la prevención, donde las implicaciones genéticas de las enfermedades y las intervenciones preventivas tienen un papel fundamental en el proceso asistencial. La identificación, de manera precoz, de este grupo de personas de alto riesgo permite que sean atendidas de forma diferente, desde una valoración individualizada del riesgo de desarrollar cáncer hasta estrategias de prevención, tratamiento y seguimiento adecuado a sus riesgos.

La Conselleria de Sanitat puso en marcha un programa de consejo genético en cáncer familiar el año 2005. Con el fin de actualizar y adecuar las actividades de este programa a los nuevos avances del conocimiento científico se ha elaborado esta guía de práctica clínica que abarca todas las pautas de actuación diagnóstico-terapéuticas así, como la actividad del Programa de Consejo Genético en Cáncer, los criterios de remisión a las unidades de consejo genético, organización interna y los protocolos de actuación y seguimiento que se han establecido, de forma específica, para cada tumor.

Esta guía ha sido elaborada a modo de recomendaciones apoyadas en la evidencia científica, en su realización han intervenido profesionales de distintos ámbitos sanitarios, y su objetivo es mejorar la calidad de la atención sanitaria que se ofrece a todos los pacientes con cáncer y a sus familiares.

Alcance y objetivos

Esta guía constituye una herramienta que pretende ayudar al profesional sanitario que actúa, desde distintos niveles del sistema sanitario, en la toma de decisiones sobre cada situación clínica concreta en relación con el cáncer familiar.

El objetivo que se persigue es ser una herramienta de utilidad para los profesionales de la salud, para que puedan orientar correctamente a los pacientes y familiares con riesgo de cáncer familiar y poder resolver, a través de la evidencia científica, los problemas que surgen diariamente con este grupo de población que tienen un riesgo mas elevado que la población general de desarrollar tumores malignos.

Las recomendaciones desarrolladas pretenden informar y aconsejar cómo actuar en los ámbitos de asesoramiento, diagnóstico, prevención, tratamiento, seguimiento y apoyo psicológico de estos pacientes, estableciendo unos criterios comunes sobre los elementos incluidos en el asesoramiento genético, que reduzcan la variabilidad profesional y en definitiva mejoren la calidad asistencial.

Esta tercera edición de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario actualiza parcialmente la guía anterior y la sustituye. Es el resultado del trabajo de un grupo multidisciplinar de profesionales que conforman las Unidades de Consejo Genético en Cáncer de la Comunitat Valenciana, y en ella se pretende dar respuesta a muchas de las preguntas que plantea la asistencia de aquellos individuos con sospecha de cáncer hereditario, las cuales vendrán dadas en forma de recomendaciones elaboradas de forma sistemática y basadas en la mejor evidencia disponible en la actualidad. Está estructurada en diferentes capítulos donde se detallan los aspectos específicos de cada síndrome, criterios de remisión, procesos de confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento, valoración psicológica, metodología de los análisis genéticos. También contiene anexos de normativa, aspectos legales y éticos, manual de calidad de los laboratorios de genética molecular, colección de biobanco y sectorización de los servicios del programa en la Comunitat Valenciana.

Metodología

La metodología empleada se ha basado en el manual metodológico *Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud* (1).

Ante la identificación de nuevas evidencias consideradas importantes, el grupo elaborador de las anteriores ediciones de esta onco guía ha decidido hacer una actualización parcial de la misma, ya que debían modificarse algunas recomendaciones e incluir áreas nuevas relevantes.

Los pasos seguidos para actualizar esta guía de práctica clínica fueron los siguientes:

Creación del grupo elaborador de la actualización de la GPC, conformado por oncólogos médicos, biólogos moleculares, genetistas, anatomopatólogos, psicólogos, médicos de salud pública y asistencia sanitaria. Se repartieron las tareas por áreas temáticas; el grupo de expertos elaboró un listado de preguntas clínicas que se desarrollarán a lo largo del contenido de la guía.

Reformulación de las **preguntas clínicas** siguiendo el **formato PICO**: *Paciente/Intervención/Comparación/ Resultado (outcome)*.

Búsqueda bibliográfica: se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura científica disponible en la actualidad en diferentes bases de datos electrónicas, búsquedas manuales en revistas, reuniones de consenso, otras guías clínicas etc. La bibliografía incluye distintos tipos de estudios: metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles, de cohortes, opiniones de expertos, utilizando los mismos términos de búsqueda empleados en la realización de las anteriores ediciones.

Los términos empleados en la búsqueda bibliográfica, así como el rango de fechas utilizado para cada uno de los capítulos de la guía son los que se describen a continuación:

BASES DE DATOS ELECTRÓNICAS

Apartado	Base	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Manejo clínico tras la detección de una mutación en <i>BRCA</i>	PUBMED	-Hereditary breast cancer syndrome -High familiar risk breast cancer - <i>BRCA</i> mutation Carriers -Clinical Management -Surveillance -Screenig -RNM breast cancer -Prevention; prophylaxis -Chemoprevention; tamoxifen, raloxifen, aromatase inhibitors -Risk reducing mastectomy -Risk reducing salpingo-oophorectomy	2009-2014
Detección de mutaciones en los genes <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	PUBMED	-Lynch syndrome genetics - Microsatellite instability -DNA mismatch repair deficiencias -Promoter hypermethylation	2005-2015
Manejo clínico tras la detección de una mutación en genes <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	PUBMED	-Hereditary colorectal cancer - Diagnosis and clinical management Lynch Syndrome - Surveillance Lynch Syndrome - Prophylactic or Risk-reducing hysterectomy- salpingo-oophorectomy - Chemoprevention; aspirin	2005-2015
Enfermedad de Von Hippel Lindau	PUBMED	Von Hippel Lindau disease Humans Review	2010-2014
Retinoblastoma	PUBMED	Retinoblastoma Humans Review	2010-2014
MEN 2	PUBMED	Multiple endocrine neoplasia type 2 Humans Review	2010-2014
POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR	PUBMED	Familial adenomatous polyposis Humans	2010-2014
Criterios clínicos	PUBMED	Diagnostic criteria Hamartoma Syndrome	1995-2014
Detección mutaciones <i>PTEN</i>	PUBMED	<i>PTEN</i> mutations	1995-2014

Manejo clínico	PUBMED	Clinical management Surveillance Screening Prevention Prophylactic surgery	1995-2014
Criterios clínicos	PUBMED	Diagnostic criteria Peutz-Jeghers Syndrome	1984-2014
Detección mutaciones <i>STK11</i>	PUBMED	<i>STK11</i> mutations	1984-2014
Manejo clínico	PUBMED	Clinical management Surveillance Screening Prevention Prophylactic surgery Chemoprevention	1984-2014

BASES DE DATOS DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Apartado	Base	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Cáncer de colon, cáncer de endometrio	COCHRANE (base de datos sobre revisiones sistemáticas)	Consejo Genético	2008-2015

OTRAS GUÍAS CLÍNICAS

Apartado	Otras guías clínicas	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Manejo clínico tras la detección de una mutación en <i>BRCA</i>	<p>American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mamography. CA Cancer J Clin 2007;57(2):75-79</p> <p>Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al: Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 46:1296-316, 2010</p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, 2014</p> <p>Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer.</p>		2007-2014

Cáncer Colorrectal hereditario no polipósico	http://www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/recommendations , 2014 National Guidelines Clearinghouse.	Lynch Syndrome	2008-2015
Cáncer Colorrectal hereditario no polipósico	National Comprehensive Cancer Network: Genetic/Familial High -Risk Assessment Colorectal v.2.2014	Lynch Syndrome	2014
Cáncer Colorrectal hereditario no polipósico	ESMO guidelines	Lynch Syndrome	2014
Cowden Syndrome	Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Guidelines. Version 2.2014 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf) Oncoguía del Consejo y Asesoramiento genético en el cáncer hereditario (Agencia d`Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya), disponible en www.aatrm.net . Guía clínica sobre cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (https://www.orpha.net/data/patho/ES/C_SGP-Cowden.pdf) Cancer Genetics from Cancer.gov: http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics-causes/genetics	Cowden Syndrome	
Peutz-Jeghers Syndrome	http://www.geneclinics.org/profiles/pjs/details.html Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian: National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology-v.2.2014. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf Finding cancer early: ACS guidelines: American Cancer Society. Available at: http://www.cancer.org		

OTROS

EMQN: <http://www.emqn.org/emqn/>: Best practice

OMIM: Online Medelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*

GeneReviews [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/Lynch Syndrome](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/Lynch%20Syndrome). Last Update: May 22, 2014

Cáncer Genetics from Cancer.gov: http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics_causes/genetics Fecha consulta 14/04/2015

Enfermedad de Von Hippel Lindau: <http://vhl.org>

Evaluación crítica de la calidad de los estudios y síntesis: utilizando tablas de nivel de evidencia para la valoración de la literatura revisada. Para establecer los niveles de evidencia y los grados de recomendaciones en cada uno de los aspectos evaluados en esta guía, se ha utilizado la clasificación OCBM. En esta oncoguía se valoran aspectos sobre procedimientos diagnósticos, intervenciones terapéuticas y preventivas, factores pronósticos y de riesgo, los cuales están considerados en este tipo de clasificación.

Tras la finalización de la lectura crítica de la evidencia, el grupo elaborador realizó la **actualización del texto y las recomendaciones** (nuevas y modificadas) con su graduación correspondiente.

Revisión externa: se llevó a cabo mediante la opinión de un grupo multidisciplinar de expertos no autores de esta guía. Los revisores participaron en la revisión de las recomendaciones y algunos apartados específicos de la guía. El grupo elaborador de esta nueva versión de la guía revisó los comentarios y las aportaciones provenientes de los revisores externos e introdujo los cambios que consideró oportunos.

La presente edición incorpora una actualización parcial con áreas nuevas. Incluye tanto las recomendaciones nuevas como las modificadas y las que se mantienen, además de nuevos síndromes y anexos.

Esta guía que aquí presentamos se caracteriza por estar basada en la evidencia: estandariza la búsqueda y evaluación crítica de la bibliografía, establece un sistema de ponderación para las diversas recomendaciones que, basándose en un nivel de evidencia determinado, pretende minimizar los sesgos.

En su elaboración se han tenido en cuenta las directrices del documento AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation for Europe, <http://www.agreecollaboration.org>).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01.)

Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en la Comunitat Valenciana

Introducción

Aproximadamente un 5-10% de todos los cánceres son de tipo hereditario. El individuo nace con una mutación en línea germinal que le predispone a una mayor susceptibilidad para desarrollar un determinado tumor. En algunos de estos síndromes hereditarios se han descrito mutaciones en genes concretos, como en el cáncer de mama familiar, cáncer de colon hereditario no polipósico o la poliposis adenomatosa familiar. No obstante, muchos cánceres familiares continúan siendo una incógnita. No es difícil predecir que en los próximos años puedan producirse descubrimientos que aumentarán el número de diagnósticos genéticos de cáncer hereditario.

La mayoría de los síndromes hereditarios de cáncer obedecen a un patrón de herencia autosómica dominante, es decir, que sólo es necesario un alelo mutado; y que, por tanto, cada hijo tiene un 50% de probabilidad de heredar la mutación. La penetrancia de estas mutaciones es con frecuencia incompleta y una proporción variable de individuos a pesar de ser portadores de la mutación no padecerán cáncer. Por el contrario, sólo unos pocos síndromes raros obedecen al modelo hereditario recesivo, y en una pequeña proporción de casos las mutaciones aparecen *de novo*, y se transmiten posteriormente a la descendencia.

El diagnóstico y consejo genético en cáncer son procedimientos que se utilizan para diagnosticar una predisposición hereditaria al cáncer antes de que éste aparezca de forma que, una vez confirmado el diagnóstico genético, se pueda intervenir precozmente evitando la aparición de dicho cáncer o diagnosticándolo precozmente en una fase curable.

En el año 2005 se puso en marcha el Programa de consejo genético en cáncer de la Comunitat Valenciana. Este programa está regulado por **Orden de 5 de junio de 2015 de la Conselleria de Sanitat**.

Características de la información genética

El conflicto entre la esperanza de reducir la mortalidad mediante las pruebas genéticas y las incertidumbres de éstas, plantea decisiones muy difíciles para cualquier persona

cuyos antecedentes familiares sugieran un riesgo elevado de cáncer. Por esta razón, el consejo genético debe desarrollarse en el contexto de un programa organizado a través de un equipo multidisciplinar, con garantía de accesibilidad, equidad y continuidad asistencial, que permita su evaluación a corto, medio y largo plazo de los beneficios en salud y analizar el balance entre beneficios y efectos adversos.

Inicialmente se recogerán los antecedentes personales y familiares (árbol genealógico) y se valorará el riesgo de cáncer. Posteriormente se proporcionará una educación genética, se discutirá el riesgo individual y se ofrecerá el estudio genético si se considera apropiado. Finalmente, se comunicarán los resultados de la prueba, y se recomendarán las medidas preventivas más adecuadas.

El diagnóstico genético puede tener enormes repercusiones sobre la vida de una persona y consecuencias no pretendidas sobre los seres queridos. La derivación al mejor centro para la realización de la prueba genética, la obtención de unos resultados fiables, y la aportación del consejo genético más apropiado es extremadamente importante para estas familias. La revelación de resultados de pruebas genéticas en teoría podría poner en riesgo no sólo a las personas que se han realizado las pruebas, sino también a una familia por discriminaciones en seguros y empleo. Por ello, el consejo genético está basado en los principios de autonomía y de privacidad.

Objetivo general

El objetivo general del programa de cáncer hereditario es reducir la incidencia y mortalidad por cáncer en aquellas personas con una predisposición genética conocida, ofreciendo asesoramiento a pacientes y a sus familiares de primer grado (hijos, hermanos, padres).

Los objetivos específicos son:

- Identificar individuos y familias con predisposición hereditaria a cáncer.
- Detectar mutaciones patógenas relacionadas con los síndromes en donde existe una prueba diagnóstica capaz de detectar esas mutaciones y además sea posible mejorar el pronóstico de esas personas y familias.
- Ofrecer alternativas de seguimiento o tratamiento para las personas con riesgo incrementado de padecer cáncer.
- Proporcionar apoyo psicológico en los diferentes momentos del proceso

Tipos de cáncer hereditario

Los tipos de cáncer hereditario en los que se ofrece consejo genético y, según indicación, se estudian los marcadores de riesgo genético, son aquellos que siguen un modelo de herencia autosómica dominante/recesivo y en los que la determinación genética influye en su manejo clínico:

1. Cáncer de mama y ovario familiar
2. Cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) o Síndrome de Lynch I y II
3. Poliposis adenomatosa de colon familiar (PAF)
4. Neoplasia endocrina múltiple (MEN 2) y carcinoma medular de tiroides familiar
5. Síndrome de Von Hippel-Lindau
6. Síndrome de retinoblastoma hereditario
7. Síndrome de Cowden
8. Síndrome de Peutz-Jeghers
9. Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN 1)
10. Síndrome de feocromocitoma/paraganglioma hereditario.

El programa tiene establecido un procedimiento para la revisión anual e incorporación de nuevos síndromes.

ORGANIZACIÓN DEL PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER

Para la implantación de este programa se han creado las siguientes estructuras:

Grupo de asesoramiento en cáncer hereditario

En el marco del Plan Oncológico de la Comunitat Valenciana, se ha constituido el grupo de asesoramiento en cáncer hereditario, para asesorar a la Conselleria de Sanitat en esta materia. Son funciones del grupo de asesoramiento en cáncer hereditario:

1. Definir las líneas generales en cuanto a objetivos y metodología en el marco del Plan Oncológico y aprobar sus eventuales modificaciones, con objeto de garantizar un funcionamiento homogéneo de las unidades, que asegure la equidad y la comparabilidad entre ellas.
2. Precisar los objetivos anuales y evaluar la aplicación de la metodología y el cumplimiento de dichos objetivos.

3. Verificar la adecuación de los recursos materiales y humanos en función del análisis de los resultados.
4. Informar a la Comisión Técnica del Plan Oncológico y a las direcciones generales de la Conselleria de Sanitat con competencia en esta materia. Elaborar la memoria anual de actividad.
5. Efectuar la evaluación global de las actividades de consejo genético en cáncer y de sus repercusiones sanitarias y sociales.
6. Definir las líneas de investigación prioritarias en este campo y regular la utilización para fines científicos, por parte de posibles usuarios, de la información generada.
7. Proponer la incorporación en la cartera de servicios de consejo genético en cáncer de nuevos síndromes y/o análisis genéticos.
8. Definir el procedimiento de incorporación de nuevos laboratorios al programa.
9. Establecer los indicadores de calidad de las muestras albergadas en el Biobanco.
10. Definir los procedimientos de comunicación entre las unidades de consejo genético, los laboratorios y el Biobanco.
11. Identificar necesidades y proponer actividades de formación continuada de los profesionales en relación con el consejo genético en cáncer.

Unidades de Consejo Genético

Las Unidades de Consejo Genético en Cáncer realizan las siguientes funciones: estudio del árbol genealógico, valoración del riesgo, estudio genético y/o diagnóstico genético predictivo, apoyo psicológico, recomendaciones individualizadas a portadores de mutaciones, información a los servicios clínicos remitentes para que se puedan hacer cargo del seguimiento y las acciones preventivas pertinentes, registro y seguimiento de los casos detectados a través de un sistema de información específico para esta cuestión

Se han creado las Unidades de Consejo Genético en Cáncer dentro de los servicios de oncología médica de los hospitales. Estas unidades atienden a toda la población de la Comunitat Valenciana según la sectorización de los departamentos de salud que se ha establecido.

El Programa de Consejo Genético en Cáncer cuenta actualmente con cinco Unidades de Consejo Genético en Cáncer:

Alicante:

- UCGC Hospital General Universitario de Elche

Castellón:

- UCGC Hospital Provincial de Castellón

Valencia:

- UCGC Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
- UCGC Hospital Clínico Universitario de Valencia
- UCGC Instituto Valenciano de Oncología

Las Unidades de Consejo Genético en Cáncer están formadas por: facultativo/a especialista con formación específica en cáncer hereditario, enfermero/a, psicólogo/a con formación específica en cáncer hereditario y administrativo/a.

Laboratorios

Los laboratorios de referencia que efectúen los estudios genéticos, tal y como establece la Orden de 5 de junio de 2015, deben adecuarse a los requerimientos de garantía de calidad que determine la Conselleria de Sanitat. Esto supone adoptar los principios de buenas prácticas tal como se recogen en la publicación de la OECD “*Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing*”¹ incluida entre las publicaciones del Instituto de Salud Carlos III² o de otras publicaciones similares^{3,4}. Ello implica que han de poseer acreditación o reconocimiento equivalente, formación adecuada y capacitación técnica del personal del laboratorio, sistemas para garantizar la calidad de los estudios genéticos, sistema de vigilancia de la calidad, calidad en la comunicación de resultados, estrecha conexión con los servicios clínicos (especialmente con las unidades de consejo genético), buena coordinación con otros laboratorios clínicos hospitalarios (bioquímica/ biología molecular y anatomía patológica), etc.

En función de estos criterios se han determinado los laboratorios donde se debe realizar los estudios genéticos para cada uno de los síndromes incluidos en la cartera de servicios.

Biobancos oncológicos

El Decreto 143 de 2008 ⁵, define los biobancos como colecciones de muestras biológicas humanas concebidas con fines de investigación o diagnósticos y vocación de durabilidad y ordenadas como unidades técnicas con criterio de calidad, orden y destino.

Para garantizar la disponibilidad de muestras biológicas de origen humano en condiciones idóneas para desarrollar los análisis genéticos, se ha promovido el desarrollo de biobancos oncológicos hospitalarios integrados en red, con un sistema de gestión común y que cumplen con los requerimientos normativos en esta materia. Existe una colección asociada específicamente al Programa de Consejo Genético en Cáncer de la Comunitat Valenciana. Las muestras de la colección proceden de excedentes de procesos diagnósticos o terapéuticos del conjunto de tipos de cáncer hereditario en los que se ofrece consejo genético.

El Programa incluye la realización de estudios genéticos sobre muestras obtenidas con finalidades principalmente diagnósticas. En ocasiones es interesante disponer de estos reservorios de muestras con fines de investigación con el objeto de profundizar en el conocimiento de los síndromes hereditarios del cáncer. En este sentido, a las personas que participan en el Programa de Consejo Genético en Cáncer, se les solicita el consentimiento para el estudio genético y de forma independiente el consentimiento para depositar la muestra excedente en el biobanco con fines de investigación biomédica. Los investigadores asociados a los laboratorios de referencia del Programa se constituyen como los principales usuarios de las muestras de dicha colección.

Esta colección de muestras de cáncer familiar vinculada a la red de biobancos oncológicos y al sistema de información del programa de consejo genético (CONGENIA) ha permitido realizar varios proyectos de investigación y artículos científicos.

Organización por niveles asistenciales

Además de las unidades de consejo genético en cáncer y de los laboratorios donde se realiza el estudio genético, cuyas funciones ya se han definido, los profesionales de los diferentes niveles asistenciales, tienen actividades que desarrollar en este programa.

Las actividades del consejo genético en cáncer hereditario se organizan en función de los diferentes niveles asistenciales, de la siguiente manera.

- Atención primaria: Identificación de casos a remitir a la UCGC de acuerdo con los criterios definidos para cada uno de los tumores y seguimiento de las personas que después de la valoración por la Unidad de Consejo Genético hayan sido identificadas como de bajo riesgo.
- Atención especializada: Identificación de casos a remitir a la UCGC en función de los criterios definidos para cada uno de los tumores, seguimiento clínico de las personas que después de la valoración por la Unidad de Consejo Genético hayan sido identificadas como de medio y alto riesgo.

El asesoramiento a las Unidades de Consejo Genético en Cáncer para la adopción de decisiones éticas complejas se encomienda al Consejo Asesor de Bioética de la Comunitat Valenciana.

Proceso del consejo genético: circuito asistencial

Desde cualquier centro de atención primaria o servicio hospitalario dependientes de la Conselleria de Sanitat, los clínicos (médicos de atención primaria, cirujanos, gastroenterólogos, ginecólogos, oncólogos, etc.) que sospechen un caso de cáncer hereditario que cumpla los criterios de selección definidos en este programa, remitirán mediante una solicitud de interconsulta a los pacientes y/o sus familiares a las Unidades de Consejo Genético en cáncer (UCGC), según la sectorización establecida

La UCGC, respetando los principios de autonomía y de privacidad, evalúa el riesgo de presentar una mutación genética conocida, presta el apoyo psicológico necesario y, si procede, ofrece el estudio genético. Según los resultados de éste, proporcionará asesoramiento, y recomendará, de forma individualizada, medidas de vigilancia o acciones preventivas. Finalmente, la UCGC emitirá un informe para el paciente, para los servicios clínicos que los remitieron y para los servicios encargados de realizar el seguimiento y/o las acciones preventivas recomendadas. Las Unidades de Consejo Genético además, registran los casos detectados, a través de un sistema de

información específico, que permite valorar el cumplimiento de las recomendaciones y la evaluación del programa.

Todo este proceso se lleva a cabo en varias fases:

PRIMERA FASE (En la consulta de la Unidad de Consejo Genético)

Se recogen los antecedentes personales y familiares para comprobar que se cumplen los criterios de indicación del estudio genético. Se diseña el **árbol genealógico** de la familia que al menos comprenda tres generaciones consecutivas (con todos los familiares, sanos y afectados, edad al diagnóstico del cáncer, fecha y causa de muerte). Los diagnósticos de cáncer deben estar confirmados por informes médicos y anatomopatológicos, siempre que sea posible. Mediante el árbol familiar se valora la probabilidad de detectar en la familia una alteración en un gen de predisposición al cáncer hereditario.

- Si no se cumplen los criterios de indicación del estudio genético, se termina la atención informando al consultante verbalmente y por escrito sobre las medidas preventivas generales. Se elabora un informe para su médico remitente.
- Si se cumplen los criterios para alguna de las entidades objeto de consejo genético, se explican los objetivos y el proceso a seguir en la UCGC.

SEGUNDA FASE (En la consulta de la Unidad de Consejo Genético)

El estudio del árbol familiar permite clasificar inicialmente a la familia en uno de los tres grupos establecidos de riesgo:

1. Familias de bajo riesgo (riesgo equivalente al de la población general): reciben información de las medidas de prevención recomendadas con carácter general.
2. Familias de alto riesgo, pero no se identifica un síndrome hereditario definido con esta agregación familiar. Se les invita a participar en el banco de ADN, para poder analizarlo cuando se produzcan futuros avances científicos y para lo cual deberán firmar un consentimiento informado. Se les facilita apoyo psicológico. Se les proporciona información de las medidas de prevención recomendadas a la población general para aquellos tumores no relacionados con su historia familiar y de las individualizadas según su historia familiar de cáncer.

3. Familias de alto riesgo para un síndrome hereditario definido, en el que es posible reconocer el gen responsable. En una sesión informativa se explican conceptos básicos de genética, los riesgos, beneficios y limitaciones de la determinación genética y el significado de los resultados “positivo” y “negativo”. Tras esta sesión se ofrece la realización del estudio genético:
- Cuando decidan no realizar el estudio genético se les ofrece conocer una estimación aproximada de su riesgo y se les proporciona información sobre medidas de prevención específicas del síndrome que se sospecha.
 - Cuando acepten el estudio genético, éste se inicia en un laboratorio de biología molecular especializado. Es deseable comenzar el estudio genético con el miembro de la familia que tenga mayor probabilidad de ser portador (será el caso índice o primer sujeto estudiado en la familia). En ocasiones el estudio genético puede prolongarse varios meses debido a la complejidad de la técnica. La realización de este estudio conlleva la firma de un consentimiento informado específico para las pruebas genéticas que se le van a realizar. En el mismo acto se le ofrecerá un consentimiento informado para almacenar las muestras biológicas excedentes del estudio genético en un biobanco acreditado para un posible uso de la muestra para investigación.

TERCERA FASE Estudio genético

Indicaciones:

El estudio de las mutaciones en los genes responsables de los síndromes que ocasionan cáncer, está regulado en el Programa de Consejo Genético en el Cáncer (Orden de 5 de junio de 2015 de la Conselleria de Sanitat; siendo las UCGC las encargadas de seleccionar a los sujetos/pacientes que cumplen los criterios del Programa.

Las UCGC son las encargadas de extraer las muestras de sangre periférica para estudio de las mutaciones genéticas y de proporcionar las muestras de tejido tumoral en los casos que se precise para el estudio genético. Las muestras biológicas junto con la solicitud del estudio, el árbol genealógico y, en su caso, las copias de estudios genéticos previos en la familia o el individuo, se remitirán de forma prioritaria al laboratorio de referencia que efectúe los estudios genéticos pertinentes en cada caso.

Resultados de los estudios genéticos:

El rastreo de mutaciones en los genes responsables de los síndromes de sospecha se realiza mediante secuenciación y MLPA para la detección de mutaciones puntuales o grandes reordenamientos. Los resultados del estudio genético se comparan con las secuencias de referencia depositadas en *Locus Reference Genomics*, y las variantes genéticas detectadas se identifican con la nomenclatura recomendada por *Human Genome Variation Society*. Para la clasificación de las variantes según su significado clínico se utiliza los criterios establecidos en las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica (Ver capítulo de Metodología).

Informe de resultados del análisis genético del caso índice:

Según el resultado del rastreo de mutaciones de un caso índice éste se clasifica como positivo, cuando se detecta una mutación patogénica responsable del síndrome o no informativo, cuando no se detectan mutaciones causales en los genes responsables del síndrome. En este último apartado también se incluyen los resultados en los que se ha encontrado variantes genéticas de efecto clínico desconocido (VED), también llamadas variantes de significado incierto o no clasificadas.

Este informe se acompaña de una descripción interpretativa de la mutación y de las recomendaciones que se estimen pertinentes para la UCGC.

Estudio familiar

En el caso de que se detecte una mutación patogénica en el sujeto índice, es aconsejable realizar el estudio de portadores de la mutación en los familiares de primer grado, particularmente descendientes y en algunos casos también familiares de segundo grado. Los familiares en los que se detecte la mutación tendrán un riesgo de padecer cáncer superior a la población general y estimada en función del gen y la edad, y aquéllos en los que no se detecte la mutación conocida se pueden considerar como verdaderos negativos y con un riesgo de cáncer similar al de la población general ⁶.

CUARTA FASE (En la consulta de consejo genético)

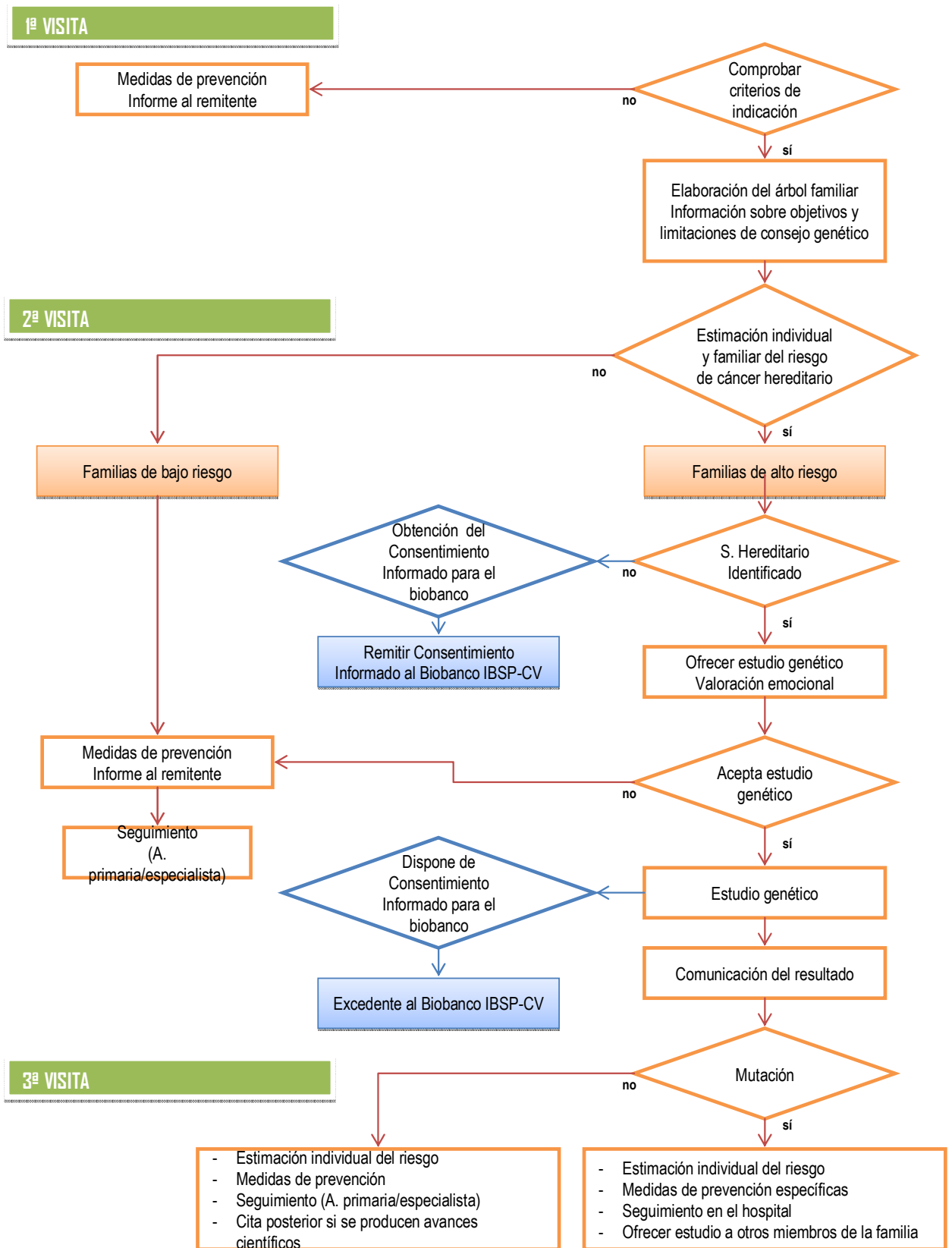
Se hace un breve recordatorio de lo comentado en la visita anterior y se actualiza el árbol familiar, explicando los resultados del estudio genético:

- No se identifica ninguna mutación (no informativo, (VED), o significado incierto): se explica el significado del resultado. Se les informa de las recomendaciones de prevención individualizada en función de la historia familiar.
- Se identifica una mutación: se informa del riesgo estimado de cáncer asociado a esa mutación. Se explican las alternativas posibles de prevención (vigilancia intensiva, cirugía profiláctica, tratamiento médico preventivo) y se recomienda la más adecuada. El seguimiento clínico de estas personas se realizará en su hospital de departamento, coordinado por el especialista que en cada departamento se determine. La UCGC envía a este especialista el informe correspondiente y mantendrá con él el contacto necesario para actualizar y adaptar las recomendaciones de seguimiento y prevención. Se explica también el riesgo de que existan otros familiares portadores, para que si lo desean les pongan en contacto con la UCGC.

En cualquiera de los demás casos anteriores en los que no se ha realizado el estudio genético o no se ha identificado ninguna mutación, desde la UCGC se elabora un informe para su médico remitente. Se les solicita que comuniquen a la UCGC los cambios en el árbol.

Recientemente hemos identificado la necesidad de disponer de unos criterios específicos para algunas personas con síndrome de cáncer de mama y ovario que precisan una atención rápida. En el capítulo de cáncer de mama y ovario hereditario se describe las indicaciones y la forma de acceso y organización del *circuito preferente* para las personas en las que es necesario conocer el resultado del estudio genético lo antes posible.

Algoritmo 1: Actividad y seguimiento en las Unidades de Consejo Genético



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing” (<http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>)
2. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nº 53. Madrid. Diciembre del 2007
3. EuroGenTest NoE: Proyecto de la Comisión Europea (2005-2010) para armonizar los estudios genéticos. (<http://www.eurogentest.org>)
4. European Molecular Genetics Network (EMQN) [Mueller C, Haworth A. Draft best practice guidelines for molecular analysis of hereditary breast and ovarian cancer. Amsterdam 2000 (Contract no. SMT4-CT98-7515)
5. Decreto 143/2008, de 3 de octubre, del Consell, por el que se regulan los biobancos de la Comunitat Valenciana.
6. Dawson SJ, Price MA, Jenkins MA, McKinley JM, Butow PN, McLachlan SA, Lindeman GJ, Weideman P, Friedlander ML, Hopper JL, Phillips KA. Cancer Risk Management Practices of Noncarriers Within BRCA1/2 Mutation–Positive Families in the Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research Into Familial Breast Cancer. JCO 2007; 26: 1-8.

CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer en la Comunitat Valenciana, siendo el grupo de edad de mayor prevalencia entre los 65 y 70 años. La historia familiar de este tipo de tumor, es el factor de riesgo más importante^{1,2}. Sin embargo, sólo el 5-10% de los pacientes con CM presentan una mutación heredada de uno de sus padres (de un gen dominante de predisposición al cáncer)³; existiendo más de un 60% de casos con agregación familiar en los que no se detecta mutación genética predisponente al cáncer.

Las mutaciones en los genes, de alta susceptibilidad al cáncer de mama *BRCA1* y *BRCA2*, consecuencia de una mutación en línea germinal, son las más frecuentemente asociadas al cáncer de mama/ovario hereditario. También se han descrito otros genes de alta penetrancia asociado al cáncer de mama: *p53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden) y *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers), entre otros⁴.

Según el meta-análisis publicado en 2007, el riesgo acumulado de cáncer de mama a los 70 años es del 57% para portadores de mutación en *BRCA1* y del 49% en *BRCA2*; en cuanto al cáncer de ovario se estima un riesgo acumulado a los 70 años del 40% para portadores de mutación en *BRCA1* y del 18% en *BRCA2*⁵.

Durante el proceso de consejo genético hay que estimar el riesgo de ser portador de una mutación genética, para ello se han desarrollado diferentes modelos matemáticos que pueden respaldar la decisión de realizar un estudio genético⁶.

MÉTODO DIAGNÓSTICO

A) Diagnóstico clínico

La mayoría de las indicaciones de estudios de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1/2*), se fundamentan en que en esos casos se ha observado una mayor incidencia de mutación en dichos genes, asociándose con la historia familiar⁷⁻¹⁰. Se consideran familias de alto riesgo de cáncer de mama/ovario hereditario cuando se han diagnosticado varios casos de cáncer de mama u ovario en una familia. Para una correcta valoración del riesgo es fundamental una historia familiar completa que incluya: información de al menos tres generaciones de la familia (considerar la transmisión tanto por vía materna como paterna) indicando todos los casos de cáncer; documentación que permita la confirmación de los diagnósticos de cualquier neoplasia

y enfermedades asociadas (si es posible, los informes anatomopatológicos), la edad del diagnóstico y defunción, la afectación bilateral o multifocal; la actualización periódica de los árboles genealógicos.

En la versión de esta guía debido a las posibilidades terapéuticas actuales se han añadido como indicaciones de estudio genético el cáncer de ovario epitelial (COE) de alto grado no mucinoso y CM triple negativo (TN) antes de los 50 años con independencia de que presenten o no historia familiar, por estar asociadas a una mayor incidencia de mutaciones en los genes *BRCA1/2*.

En este sentido, publicaciones recientes efectuadas en series numerosas de pacientes con CM TN sin historia familiar, que suponen entre 12-24% de los CMs, se ha encontrado un 17,35% (rango 6,10-24,6) de mutaciones en *BRCA1/2*, porcentaje que se incrementa al 38,12%¹(rango:25,7-66,0) cuando existe historia familiar^{11,12} Por ese motivo, en la versión 1.2014 de la *Guidelines del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*¹³, se recomienda el estudio genético de los genes *BRCA1/2* en los CM TN con independencia de que presenten agregación familiar.

Igualmente, en el COE de alto grado estudios recientes efectuados en series numerosas han encontrado mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2* en el 14-20% de los casos^{14,15}. Esto justifica que en el *NCCN Guidelines*¹³ se aconseje la realización de los estudios genéticos de *BRCA1/2* en los COE de alto grado, así como en cánceres primarios de la trompa y peritoneo. Además se ha comprobado que la presencia de mutaciones en los genes *BRCA1/2* se acompaña de una mayor sensibilidad al cisplatino y que prolonga el intervalo libre de enfermedad en las pacientes COE seroso de alto grado tratadas con inhibidores del PARP (Olaparib) en recaída, en respuesta completa o parcial¹⁶.

a.1) Criterios para remitir a la UCGC

Los criterios para el estudio genético de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, fundamentados en la mayor probabilidad de detectar una mutación en dichos genes⁷⁻¹⁰ son los siguientes:

Mutación conocida BRCA en línea germinal en un familiar *

Familias con un caso

- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años,
- Cáncer de mama bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores),
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente,
- Cáncer de mama TN \leq 50 años, con o sin historia familiar, o
- Cáncer de ovario epitelial de alto grado (o trompa o primario peritoneal) no mucinoso, con o sin historia familiar.

Familias con dos casos en familiares de primer grado **

- Dos casos de cáncer de mama antes de los 50 años,
- Cáncer de mama bilateral y otro caso de cáncer de mama < 50 años,
- Dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad),
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad), o
- Cáncer de mama en el varón, con historia familiar de CM/CO.

Familias con tres o más casos afectados por CM y/o CO, al menos dos en familiares de primer grado

No considerar a los varones al contabilizar el grado de parentesco.

*: En el caso que en una paciente se haya detectado una mutación *BRCA* a nivel somático, se investigará la mutación en línea germinal.

** : Familiares de primer grado son madres, hijas o hermanas

Para seleccionar el miembro de la familia candidato a realizar el primer estudio genético, en caso de haber varios miembros afectados vivos, se ha establecido el siguiente orden de prioridad: la mujer diagnosticada de cáncer de ovario; la mujer diagnosticada a edad más precoz; la mujer diagnosticada de cáncer de mama bilateral; el hombre diagnosticado de cáncer de mama. Si todos los familiares afectados de cáncer han fallecido no se realizará el estudio genético en sanos, debido a la baja probabilidad de detectar una mutación patogénica.

B) Diagnóstico genético

Se han realizado muchos estudios encaminados a analizar la contribución de las mutaciones de los genes *BRCA1/2* al cáncer de mama/ovario. Debido a la complejidad del estudio de estos genes y la escasa prevalencia de mutaciones en la población, es necesaria la selección de individuos y/o familias cuya probabilidad de presentar la mutación sea mayor. Aunque los criterios de selección pueden variar en los estudios, todos incluyen como factores de riesgo de predisposición hereditaria el número de casos de cáncer de mama o de ovario en la familia, la edad precoz de diagnóstico, la presencia de cáncer de mama bilateral o de cáncer de mama en el varón. Aparte de ello, en la presente guía se han añadido como criterios de inclusión el COE de alto grado y los CM TN \leq 50 años, con o sin historia familiar.

Respecto a la prevalencia de mutaciones en la población española, la mayor serie publicada consta de más 400 familias y 200 pacientes sin antecedentes familiares analizadas con distintas técnicas¹⁰. El porcentaje mayor de mutaciones (50-70%) apareció en familias con cáncer de mama y ovario donde 3 o más casos estaban afectados por alguna de las neoplasias (en familias con solo agregación de cáncer de mama, el porcentaje observado de mutaciones fue del 10-15%).

b.1) Riesgo de cáncer de mama y ovario en portadores de mutaciones *BRCA1/BRCA2*

En una consulta de consejo genético resulta crítico estimar de forma precisa el riesgo de cáncer asociado a una mutación en *BRCA1* o *BRCA2*, para poder recomendar la forma más adecuada de seguimiento o medidas preventivas que en ocasiones son irreversibles y conllevan un alto precio físico y psicológico.

La penetrancia, definida como la probabilidad de que un portador de una mutación en *BRCA1/2* desarrolle un cáncer a lo largo de su vida, suele expresarse como el riesgo acumulado de cáncer a los 70 años. La penetrancia deriva del grado de agregación familiar de cáncer.

Los estudios de asociación genética establecieron la predisposición de *BRCA1* hacia el cáncer de mama y ovario, estimando un riesgo de cáncer de mama del 85-87% a los 70 años, y para el cáncer de ovario de un 44-63 % a los 70 años en los portadores de mutaciones de *BRCA1*. A su vez, las mutaciones de *BRCA2* predisponen a un similar elevado riesgo de cáncer de mama (77-84% a los 70 años), pero a un riesgo inferior de cáncer de ovario (20-27%)²¹.

En un meta-análisis realizado sobre la penetrancia de *BRCA1* y *BRCA2*, a partir de los principales estudios publicados, se recoge que el riesgo acumulado de cáncer de mama a los 70 años es del 57% (95% IC, 47% a 66%) para portadores de mutación en *BRCA1* y del 49% (95% IC, 40% a 57%) en *BRCA2*; en cuanto al cáncer de ovario se estima un riesgo acumulado a los 70 años del 40% (95% IC, 35% a 46%) para portadores de mutación en *BRCA1* y del 18% (95% IC, 13% a 23%) en *BRCA2*⁵ (Tabla 1).

La variabilidad en las estimaciones de penetrancia de los diferentes estudios y la heterogeneidad en los riesgos entre los individuos, apoyan la hipótesis de la existencia de otros factores modificadores del riesgo. Estos factores podrían ser otros genes no conocidos, o bien factores no genéticos, relacionados con el entorno y el estilo de vida. Estos factores explicarían, además, las diferencias de riesgo previamente comentadas entre los estudios basados en familias con fuerte agregación familiar y los basados en registros poblacionales de cáncer.

Antoniou A sugiere que pueden existir varios genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, frecuentes en la población pero de baja penetrancia y con efectos multiplicativos en el riesgo, que pueden ser responsables de la agregación familiar residual no asociada a mutaciones conocidas en *BRCA1/2*²².

La implantación en los laboratorios de nuevas tecnologías de diagnóstico genético tales como las plataformas de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing*, NGS) y la aplicación de paneles multigénicos asociados a síndromes de cáncer hereditario permitirá analizar la relevancia de otros genes, o combinaciones de genes, en el riesgo del CMOH.

Tabla 1: Predicción del riesgo de cáncer de mama y ovario en portadores de mutación *BRCA1/2* no afectados de cáncer (modificado de Chen y cols) ⁵.

% riesgo de desarrollar cáncer según la edad					
	30 años	40 años	50 años	60 años	70 años
Edad actual	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Media (95% IC)
CM:					
<i>BRCA1</i>					
20a	1,8 (1,4 a 2.2)	12 (9,5 a 14)	29 (24 a 35)	44 (37 a 52)	54 (46 a 63)
30a	-	10 (8,2 a 13)	28 (23 a 34)	44 (36 a 52)	54 (45 a 63)
40a	-	-	20 (16 a 25)	38 (31 a 45)	49 (41 a 58)
50a	-	-	-	22 (18 a 27)	37 (30 a 44)
60a	-	-	-	-	19 (15 a 24)
CM:					
<i>BRCA2</i>					
20a	1 (0,78 a 1.4)	7,5 (5,8 a 9,8)	21 (17 a 26)	35 (28 a 42)	45 (38 a 53)
30a	-	6,6 (5,1 a 8,6)	20 (16 a 26)	35 (28 a 42)	45 (38 a 53)
40a	-	-	15 (12 a 19)	30 (24 a 36)	42 (34 a 49)
50a	-	-	-	18 (15 a 22)	32 (26 a 38)
60a	-	-	-	-	17 (14 a 20)
CO:					
<i>BRCA1</i>					
20a	1 (0,68 a 1,8)	3,2 (2,3 a 5,1)	9,5 (7,3 a 13)	23 (18 a 28)	39 (34 a 44)
30a	-	2,2 (1,6 a 3,4)	8,7 (6,7 a 12)	22 (18 a 27)	39 (34 a 44)
40a	-	-	6,7 (5,2 a 8.9)	20 (17 a 24)	38 (33 a 41)
50a	-	-	-	15 (12 a 17)	34 (29 a 36)
60a	-	-	-	-	22 (20 a 23)
CO:					
<i>BRCA2</i>					
20a	0,19 (0,09 a 0,47)	0,7 (0,37 a 1,5)	2,6 (1,5 a 1,5)	7,5 (5,1 a 11)	16 (12 a 20)
30a	-	0,52 (0,28 a 1)	2,4 (1,5 a 4,2)	7,4 (5,1 a 11)	16 (12 a 20)
40a	-	-	1,9 (1,2 a 3,2)	7,0 (4,8 a 10)	16 (12 a 20)
50a	-	-	-	5,2 (3,7 a 7,2)	14 (11 a 17)
60a	-	-	-	-	9,8 (7,8 a 11)

b.2) Riesgo de otros tumores en portadores de mutación

Los portadores de mutaciones en *BRCA1* presentan además de un riesgo elevado de cáncer de mama, una mayor predisposición al cáncer de ovario²³. También la mutación en el gen *BRCA1* confiere un riesgo elevado a padecer cáncer de colon y de próstata^{24,25}. En un estudio del *Breast Cancer Linkage Consortium*, los portadores de mutación *BRCA1* presentaban un aumento del riesgo de varios tumores, entre ellos de cáncer de páncreas (RR=2,26), carcinoma de endometrio (RR=2,65), cáncer de cérvix (RR=3,72), y de cáncer de próstata en menores de 65 años (RR=1,82) (el riesgo de cáncer de próstata en mayores de 65 años no estaba aumentado)²¹.

Respecto a las mutaciones en *BRCA2* están menos relacionadas con el cáncer de ovario que *BRCA1*, aunque existe un dominio denominado OCCR (*Ovarian Cancer Cluster Region*) donde las mutaciones parece que confieren un riesgo más elevado a padecer cáncer de ovario^{23,26}. Además del riesgo de cáncer de mama y ovario asociado a las mutaciones en *BRCA2*, también se ha documentado un aumento del riesgo de otros tipos de tumores, como cáncer de próstata y carcinoma laríngeo^{24,27}. En uno de los estudios con más mujeres realizado del *Breast Cancer Linkage Consortium* (3728 individuos con mutación, 681 de ellos con cáncer de mama/ovario, entre 173 familias con cáncer de mama/ovario y mutación en *BRCA2*), estudiaron la frecuencia de otros cánceres en los familiares de 1º grado, encontrando un aumento del riesgo estadísticamente significativo en el cáncer de próstata (RR=4,65), cáncer de páncreas (RR=3,51), cáncer de vesícula biliar y conductos biliares (RR=4,97), estómago (RR=2,59), y melanoma maligno (RR=2,58); el riesgo de cáncer de próstata en hombres menores de 65 años es de 7,3²¹. Por último, mutaciones en este gen aumentan la predisposición al cáncer de mama en varones. Es frecuente que las familias de alto riesgo con casos de cáncer de mama en varones posean mutaciones en *BRCA2*^{28,29}.

b.3) Estudio de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*

Desde el descubrimiento de los genes de susceptibilidad al CM y de ovario (CO), *BRCA1*³⁰ y *BRCA2*³¹, se sabe que un 5% de los CM pueden deberse a la presencia de mutaciones patológicas en estos genes. El modelo de predisposición genética que siguen los genes *BRCA1/2* es de tipo autosómico dominante de alta penetrancia, en el que la herencia de una única mutación en alguno de estos genes confiere un riesgo elevado de desarrollar CM o CO a lo largo de la vida (45-85% y 11-63% para el CM y CO, respectivamente)^{27,32}.

Es por ello que la identificación de mutaciones en los casos índice de los genes *BRCA1* y *BRCA2* constituya una herramienta fundamental en el manejo clínico de los individuos portadores.

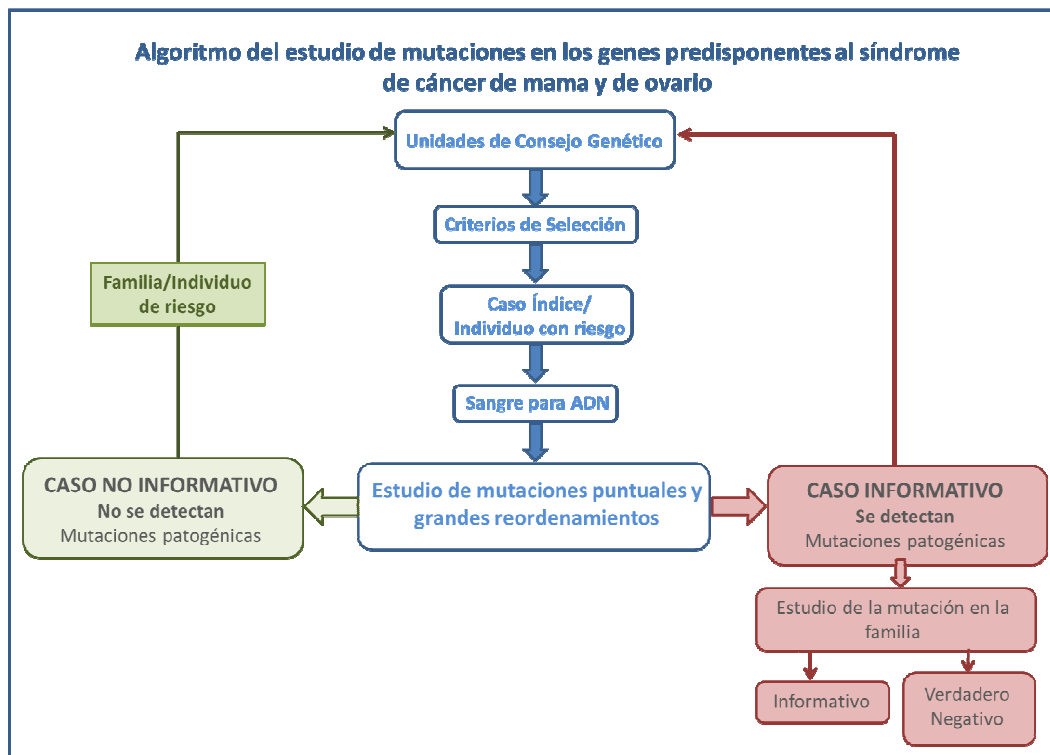
Las mutaciones de *BRCA1/2* se han detectado entre un 15 a un 20% de las mujeres con historia familiar de CM y en el 60 al 80% de las mujeres con historia familiar de CM y CO³³.

Las mutaciones patogénicas más frecuentes de los genes *BRCA1/2* consisten en pequeñas deleciones o inserciones o cambios de un nucleótido que afectan a las zonas codificantes, los exones, y cambios de nucleótidos en las zonas de unión intrón-exón que suelen causar la terminación prematura de la síntesis de las proteínas *BRCA1/2*. La base de datos *Breast Cancer Information Core* (BIC, <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>) recoge más de 1.700 mutaciones puntuales patogénicas diferentes detectadas a nivel mundial en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. En la serie más grande en la población española efectuada en 410 familias y 214 pacientes encontraron 60 mutaciones en *BRCA1* y 53 en *BRCA2*, con una prevalencia del 26,3%¹⁰.

Además de las mutaciones puntuales (sustituciones y pequeñas inserciones/deleciones) también se han encontrado grandes reordenamientos genómicos (LGRs) que afectan a una gran parte de la secuencia de los genes *BRCA1/2*. Los LGRs representan entre el 4-27% de los casos^{34,35} y su estudio sistemático en familias de alto riesgo de CMOH se ha recomendado a los grupos poblacionales en los que los LGRs representen $\geq 10\%$ de las mutaciones en los genes *BRCA1/2*³⁶. Los estudios efectuados en la población española indican que la prevalencia media de estos LGRs en el gen *BRCA1* en familias con CM/CO hereditario sería del 1,4%³⁷, lo que representa el 8,2% de todas las mutaciones patogénicas identificadas para *BRCA1*. En la Comunidad Valenciana, la prevalencia global de los LGRs en familias seleccionadas de alto riesgo de CMOH es del 2,5%, representando el 16,2% de las mutaciones deletéreas detectadas en el gen *BRCA1* y el 4,1% en *BRCA2*; la contribución global del 10,1% justificaría que estos estudios se consideren mandatorios en el rastreo sistemático de mutaciones en los genes *BRCA1/2* para el diagnóstico del CMOH³⁸.

Las UCGC se encargan de seleccionar a los sujetos/pacientes con CM/CO familiar que cumplen los criterios del programa del consejo genético. El procedimiento para el estudio de mutaciones en los genes *BRCA1/2* se recoge en la Figura 1.

Figura 1.- Algoritmo del estudio de las mutaciones en los genes predisponentes al Síndrome de cáncer de mama y de ovario hereditario



MEDIDAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO TRAS LA DETECCIÓN DE MUTACION EN *BRCA1/2*

Prevención: Dieta y estilo de vida

El papel de los factores reproductivos y del estilo de vida sobre el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones *BRCA* no está claramente definido y en cualquier caso su impacto parece modesto. El ejercicio físico regular, el mantenimiento de un peso estable y posiblemente la lactancia parecen reducir el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutación en *BRCA1/2* ³⁹. Dos estudios han sugerido que el aumento de peso (especialmente en jóvenes) podría ser un factor de riesgo en portadoras de la mutación ⁴⁰. Por el contrario, la pérdida de peso así como la actividad física regular durante la adolescencia-juventud parecen reducir el riesgo de cáncer de mama. La influencia de la lactancia en el riesgo de cáncer está menos definida.

Se ha encontrado un discreto incremento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que consumieron anticonceptivos orales, pero sólo en mujeres que los utilizaron durante al menos 5 años, o que los utilizaron antes de los 30 años o que comenzaron a utilizarlos antes de 1975 ⁴¹. Los anticonceptivos orales tienen un efecto contrario sobre el cáncer de ovario, ya que protegen sustancialmente del riesgo de cáncer de

ovario en portadoras de mutación en *BRCA1* (OR 0,56; $p < 0,0001$) y en *BRCA2* (OR 0,39; $p = 0,0004$)⁴².

Por último, estudios epidemiológicos en la población general muestran evidencia de que el abuso del alcohol se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama, por lo que se puede recomendar la moderación en el consumo de alcohol en estas mujeres⁴³.

Según estos datos, y aunque no existe un nivel de evidencia alto, parece razonable recomendar a las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama reducir la ingesta calórica total, evitar la obesidad, realizar ejercicio físico con regularidad, y moderar el consumo de alcohol (NE 4/C).

A) Seguimiento

Se debe aconsejar el estudio genético a todos los familiares de 1º grado de la persona en la que se ha detectado la mutación. Según el resultado positivo o verdadero negativo se ajustará su seguimiento específico. Los familiares de 1º grado de aquellas personas en las que el resultado es no informativo (no se detecta mutación, se detecta un polimorfismo o una variante de significado incierto) deberán realizar unas medidas de seguimiento según su riesgo en base a su historia familiar.

El seguimiento clínico, dentro de un programa de consejo genético, cumple con una serie de objetivos:

En primer lugar, y como objetivo más claro, el seguimiento debe promover la detección precoz de las neoplasias a las que la paciente, por el hecho de ser portadora de una mutación, está expuesta con un mayor riesgo. Esto será tanto más válido cuanto mayor sea el beneficio de un diagnóstico y tratamiento precoz para dichas neoplasias. Dado que las mutaciones de los genes *BRCA* incrementan el riesgo de neoplasias de mama y ovario fundamentalmente, el diseño de un programa de seguimiento deberá ir dirigido a la detección precoz de las mismas, y su desarrollo deberá adecuarse al riesgo teórico de las mismas.

En segundo lugar, el esquema de seguimiento clínico puede modelarse de acuerdo al diseño de programas prospectivos dentro de cualquier estudio clínico que se ofrezca a estas mujeres, inicialmente sanas.

En tercer lugar, el seguimiento clínico debe cumplir con un efecto psicológico-terapéutico, capaz de absorber o mitigar la ansiedad, inquietud y preocupación de una mujer sana portadora de una mutación de riesgo, como es la de los genes *BRCA*.

A diferencia del seguimiento en el cáncer de mama no *BRCA*, no existe ninguna validación general real en la literatura sobre el protocolo a seguir en cuanto a la frecuencia de las intervenciones (visita, exploración mamaria, adiestramiento sobre la

autoexploración, mamografías y resonancia magnética nuclear mamaria) en las mujeres *BRCA* mutado.

En general, la variabilidad de los protocolos es llamativamente escasa, de modo que, mayoritariamente, las variables de tiempo-frecuencia oscilan entre el margen de los cuatro y los doce meses.

Alternativas de seguimiento en mujeres con mutación *BRCA* por el riesgo de cáncer de mama y ovario.

En general, se ha recomendado que la vigilancia del cáncer de mama para estas mujeres cuyo riesgo es de un 2-3% anual incluya la autoexploración mamaria mensual comenzando a los 18-20 años, exploración mamaria clínica bianual por un médico experto comenzando a los 25-30 años, mamografía anual comenzando a los 30-35 años (o 10 años antes del diagnóstico más joven de la familia), y una resonancia magnética (RM) en las mujeres con mutación *BRCA* o con alto riesgo de cáncer de mama (riesgo superiora 20-25% a lo largo de la vida). Estas recomendaciones están basadas en opiniones de expertos. No hay ningún estudio prospectivo que demuestre un beneficio en la supervivencia o en la mortalidad cáncer-específica en esta población.

No existen niveles de evidencia sólidos para recomendar un seguimiento estándar concreto para estas mujeres portadoras de mutaciones *BRCA*. Revisada la literatura se podrían sintetizar las siguientes alternativas:

1. Instrucción y **educación** en la autoexploración mamaria mensual postmenstrual. Esta medida ayuda a que la paciente conozca mejor la peculiaridad anatómica de su glándula mamaria y contribuye a la concienciación de la mujer y a su implicación en el programa. No obstante, hay que tener en cuenta que los estudios en la población general no han demostrado que sea una medida eficaz para reducir la mortalidad por cáncer de mama. Debe indicarse con información y formación muy claras, de forma que no contribuya a un alarmismo constante. Se recomienda su inicio desde los 20 años ^{44,45} (NE 4/C).

2. **Exploración mamaria** y de territorios de drenaje ganglionar. La exploración debe ser efectuada por un médico experto en dicha exploración. La mayoría de los programas sitúa a la exploración mamaria con una periodicidad cada 6 meses. A pesar de su baja sensibilidad (7-25%) y los escasos datos sobre su eficacia, puede mejorar la sensibilidad del cribado en mujeres de alto riesgo. En tres estudios de mujeres en programas de cribado especiales, un 8-45% de los tumores de mama identificados

eran palpables y mamográficamente ocultos⁴⁶⁻⁴⁸. Y por otro lado, no cabe duda de su efecto psicológico beneficioso sobre la mujer. Se recomienda iniciarla desde los 25 años, con una periodicidad de 6 meses (NE 4/C).

3. Con respecto a las **mamografías** periódicas, desafortunadamente son relativamente poco sensibles en este grupo de mujeres (aproximadamente 40%) debido, por un lado, a la alta densidad mamaria debido a la juventud de las mujeres, y por otro, a las rápidas tasas de crecimiento tumoral con presentación de márgenes expansivos (o 'pushing margins'). Esto explica la significativa proporción de cánceres de mama que han sido diagnosticados como cánceres de intervalo en programas de cribado con mamografía (44-50%)⁴⁹⁻⁵¹. No obstante, las mamografías periódicas son el único referente validado en el contexto de la detección precoz en la población general, en nuestra comunidad desde los 45 años, capaz de reducir la mortalidad por cáncer de mama. Existe cierta preocupación por los efectos acumulativos de la radiación derivada de las mamografías repetidas, en una población particularmente sensible al daño en el DNA producido por la radiación ionizante, con el consiguiente teórico aumento de riesgo de cáncer de mama radioinducido. Los estudios difieren respecto al riesgo de radiación en estas mujeres, y parece que este efecto estaría influenciado por la edad a la que se inicia la exposición y la dosis total⁵²⁻⁵⁵. La mamografía es sensible especialmente en la detección del carcinoma *in situ* y el metaanálisis realizado concluye que la asociación de la mamografía a la RM la detección de cáncer de mama se incrementa^{46,56}.

Debería recomendarse la realización de mamografías en dos proyecciones con periodicidad anual a partir de los 30-35 años (10 años antes del diagnóstico más joven de la familia) (NE 3b/B).

4. La **RM mamaria** es una prueba con ventajas sobre la mamografía. No se acompaña de riesgo de irradiación, es una herramienta válida en mamas densas y, aunque más inespecífica, su sensibilidad es superior a la de la mamografía, especialmente en mamas de mujeres más jóvenes. Su especificidad es especialmente baja para tipificar lesiones postquirúrgicas inmediatas (de hecho se recomienda no realizar una RM hasta transcurridos 12 meses de una cirugía mamaria). De manera prospectiva, existen seis series publicadas en mujeres de alto riesgo que incluían portadoras de mutaciones *BRCA*^{46-48,57-59}. Las series publicadas corresponden a estudios prospectivos no-aleatorizados, que afirman congruentemente que la RM mamaria es mucho más sensible (71-100%) que la mamografía y ecografía mamaria para la detección de cáncer de mama hereditario (Tabla 2). Entre los inconvenientes de la RM

mamaria destacan su elevado coste económico, el tiempo requerido por exploración (unos 60 min.), la sensación claustrofóbica que experimentan algunas pacientes, la contraindicación del estudio en portadoras de implantes metálicos y su menor especificidad que conlleva un aumento del número de biopsias innecesarias

Aunque en algún estudio se demostró que los sujetos estudiados con RM tenían mayor probabilidad de ser diagnosticados en estadios más precoces y favorables (con tumores pequeños y sin afectación ganglionar axilar) que las mujeres del grupo control⁴⁶, sin embargo no se ha realizado ningún estudio aleatorizado con o sin RM, por lo que todavía no se ha demostrado formalmente que el cribado con RM conlleve una ventaja de supervivencia⁶⁰⁻⁶². No obstante, en el estudio publicado por Evans con RM en mujeres con mutación *BRCA* comparando mamografía con o sin RM no hubo diferencias en la supervivencia a 10 años, pero fue mayor en el grupo con RM (95,3%) comparado con solo mamografía (73,7%, $p=0,002$), por lo que es necesario un seguimiento más prolongado⁶³.

Basándose en la evidencia de estos estudios de screening no-randomizados y de estudios observacionales, la *American Cancer Society*, la NCCN y EUSOMA recomiendan la utilización de la RM mamaria anual (conjuntamente con la mamografía) en el cribado de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (riesgo superior a 20-25% a lo largo de la vida), en portadoras de mutación en *BRCA* y familiares no-testados de portadores de *BRCA*^{13,64}

Como conclusión, se recomienda la realización sistemática de RM mamaria anual dentro del programa de seguimiento a todas las mujeres con mutación *BRCA* desde los 25-30 años. Deberán realizarse entre el día 7-15 del ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas. La mamografía y la RM mamaria se pueden hacer al mismo tiempo de forma anual o de forma alternante cada 6 meses. (NE 2 a/B).

Tabla 2: Estudios de cribado que incluyen mamografía, ecografía y RM de mama en mujeres con riesgo hereditario. (Adaptado de la guía ACS 2007) ⁶⁴

	Holanda	Canadá	UK	Alemania	USA	Italia
Nº de centros	6	1	22	1	13	9
Nº de mujeres	1909	236	649	529	390	105
Rango de edad	25-70	25-65	35-49	≥30	≥25	≥25
Nº de cánceres	50	22	35	43	4	8
Sensibilidad (%)						
RNM	80	77	77	91	100	100
Mamografía	33	36	40	33	25	16
Ecografía	-	33	-	40	-	16
Especificidad (%)						
RNM	90	95	81	97	95	99
Mamografía	95	>99	93	97	98	0
Ecografía	-	96	-	91	-	0

5. El cribado para cáncer de ovario en la población general es poco eficaz. En las mujeres con riesgo hereditario de cáncer, el cribado tiene un limitado valor predictivo y es poco eficaz para detectar estos tumores en estadios iniciales. Para una mujer portadora de mutaciones *BRCA*, no existen estudios que revelen el beneficio del programa de seguimiento ⁶⁵⁻⁶⁹

Los resultados del US Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial demostraron que no había disminución de la incidencia ni de la mortalidad del cáncer de ovario ⁷⁰. A la vista de estos resultados este cribado de cáncer de ovario no está siendo ofrecido por muchos servicios de salud a la espera de los datos definitivos del UKCTOCS (grupo colaborativo de ensayos clínicos de screening en cáncer de ovario) en 2015.

La realización de exploración ginecológica con ecografía transvaginal (preferiblemente del día 1-10 del ciclo en mujeres premenopáusicas) y determinación sérica de CA 125 (preferiblemente después del día 5 del ciclo en mujeres premenopáusicas) con una periodicidad semestral para las mujeres con mutación *BRCA+* desde los 30 años sólo debe recomendarse en mujeres que no desean cirugía de reducción de riesgo o hasta el momento de realizarla debido a que claramente es inferior. (NE 4/C).

Seguimiento clínico en varones portadores de mutaciones en *BRCA*

En varones portadores de mutación en el gen *BRCA2*, el riesgo de cáncer de mama se sitúa en un 6-7%, y es menor en las mutaciones de *BRCA1*. El riesgo de cáncer de mama en varones en la población general es de 0,1%. Las recomendaciones actuales son la autoexploración mensual desde los 35 años, mamografía basal a los 40 años y valorar anual en caso de ginecomastia o parénquima glandular con alta densidad mamográfica en la mamografía basal ^{13,71} (NE 4/C).

Dado el aumento de riesgo de cáncer de próstata que conllevan estas mutaciones, especialmente con *BRCA2* ^{24,27,72}, también se recomienda cribado de cáncer de próstata con examen rectal y PSA anual a iniciar entre los 40 años ⁷³ (NE 4/C).

Otros seguimientos en portadores de mutaciones en *BRCA*

Los mujeres/hombres con mutación en *BRCA* presentan aumento del riesgo de cáncer de páncreas (*BRCA1* RR 2,26; *BRCA2* RR 3,51), melanoma (*BRCA2* RR 2,58) y las mujeres con mutación en *BRCA1* menores de 50 años aumento del riesgo de cáncer de colon (RR 3,81). Debido a esto se recomienda:

- Examen de la piel por el riesgo de melanoma ¹³.
- Valorar protocolos de investigación de seguimiento por el aumento del riesgo de cáncer de páncreas. Si no hay protocolos de investigación en estas familias se debe considerar cribado específico según el riesgo personal y familiar: técnicas de imagen en *BRCA2* con al menos un caso de cáncer de páncreas en la familia, ya sea en primer o en segundo grado, desde los 40 años o empezando 10 años antes del caso más joven ⁷⁴.

- En mujeres con mutación en *BRCA1* a partir de los 40 años colonoscopia debido al aumento del riesgo de cáncer de colon cada 3-5 años ^{75,76}

B) Quimioprevención

Quimioprevención del cáncer de mama

La mayoría de las opciones de quimioprevención del cáncer de mama hereditario se han extrapolado de los tratamientos de prevención de cáncer de mama en la población general. En las pacientes con cáncer de mama hormonodependiente, el tratamiento adyuvante con tamoxifeno obtiene una reducción del 39% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral (EBCTCG 2005: metaanálisis de 55 estudios sobre tamoxifeno) ⁷⁷.

Este hallazgo llevó a pensar que el tamoxifeno podía ser útil en la prevención del cáncer de mama y a considerar su uso en mujeres sanas con riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama. Para verificar esta hipótesis se llevaron a cabo cuatro estudios aleatorizados (controlados con placebo) en mujeres sanas con riesgo de desarrollar cáncer de mama ⁷⁸⁻⁸².

El estudio NSABP-1 que incluyó a 13.388 mujeres de alto riesgo de cáncer de mama (mayores de 60 años, entre 35-59 años con riesgo de Gail $\geq 1,66\%$ o LCSl/hiperplasia atípica) comparaba tamoxifeno 5 años vs placebo. Tras 7 años de seguimiento se observó una reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo (RR=0,57, 95% CI=0,46 a 0,70) y de cáncer de mama no invasivo (RR=0,63, 95% CI=0,45 a 0,89), pero con un aumento del TEP, cataratas y cáncer de endometrio. No se detectaron diferencias respecto a la supervivencia específica por cáncer de mama ⁷⁸.

Otro estudio relevante de tamoxifeno vs placebo en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama es el IBIS-1. Se incluyeron 7145 mujeres entre 35-70 años con aumento del riesgo de cáncer de mama (el 95% tenían familiares de 1º grado con cáncer de mama). Después de 8 años de seguimiento se observó una disminución del riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos del 34% en la rama de tamoxifeno. Se observaron mayor incidencia de TVP y TEP durante el tratamiento con tamoxifeno pero no durante el periodo de seguimiento. Sin embargo no se ha observado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama ⁸².

Los resultados del estudio NSABP P-2 (STAR), que comparaba los efectos de tamoxifeno y raloxifeno como agentes quimiopreventivos en 19.747 mujeres

postmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama se observó que raloxifeno es menos efectivo que tamoxifeno (RR 1.24) respecto a la incidencia de cáncer de mama infiltrante y no hubo diferencias respecto a la disminución de la incidencia del cáncer de mama no infiltrante ⁸³.

En el metaanálisis de SERMs (tamoxifeno, raloxifeno, arzoxifeno y lasofoxifeno) publicado por Cuzick en 2013, se analizaron los datos de 83.399 mujeres con una mediana de seguimiento de 65 meses. Se observó una reducción de la incidencia de cáncer de mama del 38% (HR 0,62, 95% IC 0,56-0,69). Los eventos tromboembólicos fueron significativamente mayores con los SERMs (RR 1,73). Por lo tanto, los SERMs disminuyen la incidencia de cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos durante el tratamiento de los 5 años y tras completar este periodo. Sin embargo se ha de considerar de forma cuidadosa el riesgo-beneficio de este tratamiento e identificar las mujeres con más riesgo que más se van a beneficiar ⁸⁴.

Como conclusión, la utilización de tamoxifeno como preventivo en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama (Índice de Gail > 1,66 a 5 años) y bajo riesgo de complicaciones es una opción a considerar. Es un tratamiento aprobado por la FDA pero no por la EMEA. La recomendación de tratamiento preventivo se debe realizar valorando beneficios y riesgos de forma individual según las condiciones de cada mujer.

En mujeres con bajo o moderado riesgo para cáncer de mama, el uso de tamoxifeno no está indicado de forma rutinaria, ya que sus inconvenientes pueden superar las ventajas en esta población.

Con respecto al uso de tamoxifeno como agente quimiopreventivo en portadoras de mutación en *BRCA* los datos son escasos y contradictorios. En un sub-análisis del estudio de quimiopreención con tamoxifeno NSABP-P1, entre las 288 mujeres que desarrollaron cáncer de mama, en sólo 19 (6,6%) se encontró una mutación en *BRCA1* (8 casos) o *BRCA2* (11 casos), lo que limita la interpretación de los datos ⁸⁵. Este sub-análisis muestra una reducción no significativa del riesgo con tamoxifeno entre las portadoras de mutación en *BRCA2* (OR 0,38, IC95% 0,06-1,56) pero no en portadoras de *BRCA1* (OR 1,67, IC95% 0,32-10,7). Sin embargo, en un gran estudio retrospectivo de casos y controles en portadoras de *BRCA*, Gronwald y cols demostraron una significativa reducción de riesgo de cáncer de mama contralateral entre pacientes en tratamiento adyuvante con tamoxifeno por su primer cáncer de mama ⁸⁶. Tamoxifeno protegía contra el cáncer de mama contralateral tanto en

portadoras de mutación en *BRCA1* (OR 0,50, IC95% 0,30-0,85) como en portadoras de *BRCA2* (OR 0,42, IC95% 0,17-1,02). Y este efecto se observó tanto en mujeres premenopáusicas como en mujeres con una menopausia natural, pero no en las mujeres ooforectomizadas, aunque este último subgrupo era muy reducido (n=26). Otros estudios con mayor número de mujeres incluidas confirman estos resultados. Phillips *et al* analizaron los datos de 1.583 mujeres con mutación en *BRCA1* y 881 mujeres con mutación en *BRCA2* de registros internacionales. Un 24 y 52% respectivamente tomaron tamoxifeno después del diagnóstico del primer cáncer de mama. El riesgo ajustado fue del 0,58 (IC 95%, 0,29-1,13) y 0,48 (IC95%, 0,22-1,05)⁸⁷.

Tamoxifeno tiene un perfil de toxicidad favorable en mujeres jóvenes (menores de 50 años), y podría ser considerada una opción razonable para la reducción de riesgo de cáncer de mama, especialmente en portadoras de mutación en *BRCA2* (mayor propensión a cánceres con receptor estrogénico-positivo) que escogen la vigilancia intensiva. En mujeres postmenopáusicas tamoxifeno también podrían constituir una opción preventiva, aunque los efectos adversos de estos fármacos son más frecuentes conforme aumenta la edad y el balance beneficio/riesgo es más ajustado en estas mujeres. Sin embargo, actualmente no hay suficientes datos para hacer recomendaciones con un alto grado de evidencia, ya sea para pronunciarnos a favor o en contra del uso de estos fármacos (NE 4/C).

Los inhibidores de aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) han demostrado ser superiores a tamoxifeno en la reducción del riesgo de recaída en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama operable, y apuntan a una reducción de mortalidad con un mayor seguimiento⁸⁸. Ofrecen además un perfil de toxicidad más favorable (artralgias y osteoporosis) pero con un coste más elevado. En estos estudios de adyuvancia se observó que los inhibidores de aromatasa reducían además en aproximadamente un 50% la incidencia de nuevos cánceres de mama contralaterales con respecto a tamoxifeno. Debido a estos resultados se pusieron en marcha varios estudios clínicos para valorar la reducción en la incidencia de cáncer en mujeres postmenopáusicas sanas con elevado riesgo de cáncer de mama. En el estudio MAP-3/EXCEL (5 años de exemestano frente a placebo) en el que se incluyeron 4.560 mujeres con una edad mediana de 62,5 años y un riesgo de Gail de 2,3%, se observó una incidencia anual de cáncer de mama invasivo y no invasivo de 0,35% con exemestano y de 0,77% en el grupo de placebo (HR 0,47: 95% IC, 0,27-0,79, p=0,0004); no se observaron diferencias significativas en

los efectos secundarios entre los dos grupos respecto a fracturas esqueléticas, eventos cardiovasculares, otros tumores o muertes relacionadas con el tratamiento ⁸⁹. En el IBIS-II (comparaba 5 años de anastrozol frente a placebo) en 3.864 mujeres con aumento del riesgo de cáncer de mama, la incidencia acumulada de cáncer de mama después de 5 años fue de 4% vs 2% (HR 0,47: 95% IC, 0,32-0,68, p<0,0001) ⁹⁰. Actualmente se está investigando el papel de exemestano en vs placebo en mujeres postmenopáusicas portadoras de mutación en *BRCA*.

Quimioprevención del cáncer de ovario

La quimioprevención para el cáncer de ovario es aún más controvertida. El uso previo de anticonceptivos orales ha demostrado ser protector frente al cáncer de ovario en portadoras de mutación en *BRCA* en un estudio de casos-contrroles ^{42,91}, pero potencialmente pueden causar un ligero incremento en el riesgo de cáncer de mama en portadores de mutación en *BRCA1* y *BRCA2* según otros estudios ⁴¹.

Resumen de alternativas de quimioprevención

Mientras que no dispongamos de una información más completa, a las portadoras de mutación en *BRCA1/2* se les debería ofrecer participar en un ensayo clínico de quimioprevención. De forma alternativa se podría considerar ofrecer tamoxifeno o exemestano/anastrozol a algunas mujeres seleccionadas con mutación en *BRCA2*. Posibles candidatas, en este grupo de alto riesgo, a quimioprevención son:

- Mujeres entre 40-50 años sin antecedentes o predisposición a enfermedad tromboembólica: opción de quimioprevención con tamoxifeno.
- Mujeres entre 50-60 años sin antecedentes o predisposición a enfermedad tromboembólica y que hayan sido hysterectomizadas (opción de quimioprevención con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas) o bien no hysterectomizadas (opción de quimioprevención con inhibidores de aromatasas). La quimioprevención en mujeres de alto riesgo familiar debe encuadrarse en el consejo genético y consentimiento informado que indique ventajas e inconvenientes.

C) Cirugía reductora de riesgo

La aplicación de la cirugía con intencionalidad preventiva constituye la estrategia más efectiva que disponemos en la actualidad, para disminuir el riesgo de cáncer de mama y ovario logrando una reducción de riesgo superior al 90% en las mujeres portadoras de mutaciones de los genes *BRCA*. Sin embargo, es una medida difícil de aceptar para muchas mujeres, porque supone someter a una población sana a una intervención agresiva y mutilante.

Cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama

La decisión de realizar una mastectomía bilateral reductora de riesgo y el momento de su realización es muy compleja. Se trata de un procedimiento irreversible, con una morbilidad quirúrgica asociada, que supone un cambio en la imagen corporal y en la sexualidad de la mujer, con un claro impacto psicológico. Por ello, se ofrece a la mujer como una opción preventiva, no como una recomendación directiva, y es preciso que si la mujer decide realizarse esta intervención sea fruto de una decisión madurada, reflexiva y bien informada.

No existe unanimidad en el modelo quirúrgico a seguir para la prevención de mujeres sanas con alto riesgo de padecer cáncer de mama. Desde un punto de vista técnico se dispone de dos opciones: la mastectomía simple o total (y en especial una variante de ésta, denominada mastectomía ahorradora de piel) y la mastectomía subcutánea. En la mastectomía total se elimina la totalidad del tejido mamario mediante la extirpación de la mama, realizando una incisión circunferencial que abarca todo su volumen y que incluye por supuesto la areola y el pezón. En la variante mastectomía económica de piel o *skin-sparing mastectomy* se reduce la cantidad de piel extirpada en la mama practicando un menor huso cutáneo que incluye la areola y pezón. La mastectomía subcutánea o adenomastectomía es la técnica quirúrgica de la mama, que con un carácter menos mutilante, consiste en la exéresis del tejido glandular preservación de la totalidad de la piel de la mama, incluidos la areola y el pezón, deja como mínimo un 5% de parénquima mamario, fundamentalmente en la zona retroareolar y en la prolongación axilar, tejido que es teóricamente susceptible de cancerización.

Se recomienda la mastectomía ahorradora de piel con o sin preservación del complejo areola-pezón ya que deja menos tejido glandular que la mastectomía subcutánea y el resultado estético es mejor que la mastectomía total, con los datos actuales parece que no hay aumento del riesgo de recaída local.

Tras realizar una mastectomía bilateral profiláctica, la reconstrucción de la mama se efectúa generalmente en la misma intervención quirúrgica (reconstrucción inmediata), ya que permite utilizar la misma incisión de la mastectomía ahorradora de piel preservando el envoltorio cutáneo de la mama, minimizando las cicatrices en la mama y mejorando su contorno y simetría. Pueden emplearse implantes (prótesis) o tejidos propios (injertos como la plastia transversa abdominal), los avances técnicos y la disponibilidad de nuevos abordajes (injertos libres o perforantes, nuevas prótesis implantables), han ampliado las opciones quirúrgicas para las mujeres que eligen estas opciones preventivas ⁹².

Cirugía reductora de riesgo en mujeres sanas portadoras de mutación *BRCA1/2*.

Heemeskerk-Gerritsen *et al*, observaron que la mastectomía bilateral de reducción de riesgo en mujeres sanas con mutación *BRCA1/2* produce una reducción del riesgo de cáncer de mama y un potencial efecto en la supervivencia cuando se compara con las mujeres que deciden seguimiento. En un estudio retrospectivo se seleccionaron 570 mujeres sanas portadoras de mutación *BRCA* de una base de datos de cáncer familiar. 156 *BRCA1* y 56 *BRCA2* optaron por la mastectomía bilateral de reducción de riesgo. Se diagnosticaron 57 casos de cáncer de mama en el grupo de seguimiento vs 0 en el grupo de cirugía. Durante el seguimiento 4 mujeres con cáncer de mama del grupo de seguimiento fallecieron vs 1 mujer en el grupo de cirugía que presentó metástasis 3,5 años después, con una HR de 0,29 (IC95% 0,02-2,61) para mortalidad específica por cáncer de mama. Se necesita de un seguimiento mayor para confirmar los datos de supervivencia global ⁹³.

Cirugía reductora de riesgo en mujeres con antecedentes de cáncer de mama portadoras de mutación *BRCA1/2*.

Heemeskerk-Gerritsen *et al*, analizaron de forma retrospectiva el impacto de la mastectomía contralateral para disminuir el riesgo de cáncer de mama en la supervivencia de mujeres con antecedentes de cáncer de mama. La mediana de seguimiento fue de 11,4 años. Entre las mujeres que realizaron mastectomía contralateral se detectaron un 2% de tumores frente un 19% en el grupo de seguimiento ($p < 0,001$). La mortalidad fue menor entre las mujeres que eligieron la mastectomía contralateral profiláctica. La supervivencia se observó sobre todo en

mujeres menores de 40 años, en los tumores grado 1-2 y no triple negativo, así como en pacientes que no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante ⁹⁴.

En otro estudio, Metcalfe *et al* analizaron de forma retrospectiva a 390 mujeres con mutación en *BRCA* y cáncer de mama unilateral estadio I-II que fueron tratadas mediante mastectomía unilateral o bilateral. En 181 mujeres se realizó mastectomía contralateral para reducir el riesgo de cáncer de mama. 79 mujeres murieron de cáncer de mama durante el seguimiento (18 en el grupo de mastectomía bilateral vs 61 en las de mastectomía unilateral). A los 20 años la supervivencia de las mujeres que realizaron mastectomía contralateral fue de 88 vs 66%. En el análisis multivariado la mastectomía contralateral se asoció a un 48% de reducción de riesgo de cáncer (HR 0,52, IC95% 0,29-0,93, p=0,03) ⁹⁵.

Cirugía reductora de riesgo en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama portadoras de mutación *BRCA1/2*.

En mujeres diagnosticadas de cáncer de mama asociadas a mutación en *BRCA1/2* hay que considerar que tienen un aumento del riesgo de cáncer ipsilateral y contralateral, por lo que podría considerarse la mastectomía bilateral, incluso si son candidatas a una tratamiento quirúrgico conservador ⁹⁶. El riesgo de cáncer de mama contralateral depende de edad del diagnóstico del cáncer inicial, con un aumento claro en las mujeres más jóvenes ^{97,98}

Cirugía reductora de riesgo en mujeres con antecedentes de cáncer de ovario portadoras de mutación *BRCA1/2*.

En mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario asociado a mutación en *BRCA* la principal causa de mortalidad a los 5 años es el cáncer de ovario. La decisión de una mastectomía para disminuir el riesgo debe ser valorada de forma cuidadosa y dependiendo del pronóstico de cada paciente. En un estudio retrospectivo con 164 pacientes con cáncer de ovario por mutación *BRCA*, se diagnosticó cáncer de mama en 18 mujeres (mediana al diagnóstico de 108 meses, rango 13-241, y no se informaron de muertes por cáncer de mama con una mediana de seguimiento de 5,8 meses. En las mujeres que sobrevivieron al cáncer de ovario a los 10 años el riesgo de cáncer de mama fue menor del 10% ⁹⁹.

Resumen de cirugía de disminución de riesgo.

- En mujeres sanas con mutación en *BRCA1/2* se recomienda la cirugía de reducción de riesgo de cáncer de mama mediante mastectomía ahorradora de piel con o sin preservación del pezón (debe valorarse la biopsia de pezón). Valorar la posible repercusión psicológica (NE 2/B).
- En mujeres con antecedentes de cáncer de mama se puede valorar la mastectomía contralateral profiláctica sobre todo en estadios precoces (NE 2/B).
- En mujeres con mutación *BRCA1/2* recién diagnosticadas de cáncer de mama hay que considerar la mastectomía bilateral si son jóvenes (NE 2/B).
- En mujeres con mutación *BRCA1/2* y cáncer de ovario sólo hay que considerar la mastectomía profiláctica en largas supervivientes (NE 2/B).

Cirugía reductora de riesgo de cáncer de ovario: Salpingo-ooforectomía bilateral

En las familias portadoras de mutaciones de los genes supresores *BRCA1* y *BRCA2* el riesgo acumulado de desarrollar cáncer de ovario se estima en el 40% y el 18% a los 70 años, respectivamente ¹⁰⁰. En las portadoras de mutación en *BRCA1*, aproximadamente la mitad de este riesgo se experimenta antes de los 50 años, mientras que las portadoras de mutación en *BRCA2* parecen tener un aumento de riesgo relativamente pequeño antes de los 45 años ¹⁰¹.

Se considera que la salpingo-ovariectomía bilateral constituye la alternativa más eficaz para las mujeres mayores de 35-40 años que han completado sus deseos reproductivos, la edad debe individualizarse basado en la edad del diagnóstico de cáncer de ovario más joven de la familia ¹⁰²⁻¹⁰⁴. Debe incluirse la exéresis de las trompas, debido al mayor riesgo de cánceres tubáricos en las portadoras de mutación en *BRCA*. Sin embargo, la eficacia de la salpingo-ovariectomía reductora de riesgo no es absoluta, ya que persiste un riesgo marginal de un 5-10% de aparición de un carcinoma peritoneal primario ^{102,103}. Durante las salpingo-ovariectomías profilácticas se descubrieron como hallazgos incidentales un 2,5% de cánceres de ovario en estadios precoces, aunque el porcentaje de cánceres ocultos de ovario y de trompa se incrementaba hasta un 17% si se seguía un protocolo riguroso quirúrgico y patológico

¹⁰⁵

La reducción del riesgo tras la salpingo-ovariectomía bilateral se ha asociado a una reducción de todas las causas de muerte, de la muerte por cáncer de mama y mortalidad por cáncer de ovario. Finch *et al* siguieron a 5.783 mujeres con mutación *BRCA1/2*. Después de un seguimiento mediano de 5,6 años, 186 mujeres desarrollaron cáncer de ovario (n=132), trompas de Falopio (n=22) o carcinomatosis peritoneal primaria (n=32) de las cuales 68 habían fallecido en el momento del análisis. Entre las mujeres sin historia de cáncer basal, el HR para todas las causas de muerte a los 70 años asociada a la ovariectomía fue de 0,23 (95% IC, 0,13 a 0,39, p<0,001). Por lo tanto la ovariectomía disminuye un 80% el riesgo de cáncer de ovario, trompas de Falopio y carcinoma peritoneal primario (HR 0,23, 95% IC 0,13-0,39, p<0,001) en mujeres con mutación *BRCA1/2* y reduce un 77% la mortalidad por todas las causas ¹⁰⁶.

La intervención en la actualidad tiene una escasa morbilidad con el empleo de la cirugía laparoscópica con una estancia hospitalaria menor de 48 horas. Se deben realizar lavados peritoneales en el momento de la cirugía y una valoración patológica según ha publicado el Colegio de Patólogos Americano ¹⁰⁷. Los síntomas de una menopausia precoz yatrógena preocupan a las mujeres jóvenes que escogen la ovariectomía: efecto sobre el hueso, riesgo cardiovascular, sequedad vaginal y sofocos. Con frecuencia la deprivación hormonal tras la ovariectomía precisa de tratamiento hormonal sustitutivo (THS) sobre el que no existe acuerdo todavía. Algunos autores recomiendan los estrógenos mientras que otros sugieren el empleo del tamoxifeno o raloxifeno. Afortunadamente, los estudios preliminares sugieren que una terapia hormonal sustitutiva de corta duración y por debajo de los 50 años no elimina los beneficios de la salpingo-ovariectomía ¹⁰⁸. Asimismo, deben controlarse los efectos de la menopausia precoz en su repercusión sobre la osteoporosis y el perfil lipídico.

En mujeres con antecedentes de cáncer de mama y mutación *BRCA1/2*, la salpingo-ovariectomía bilateral también se asocia a una disminución de la mortalidad en mujeres con un diagnóstico de cáncer en una etapa temprana. Las mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales negativos y mutación en *BRCA1* debe considerarse la salpingo-ovariectomía bilateral de forma temprana tras el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama ¹⁰⁹.

Así, puede considerarse a la **salpingo-ovariectomía bilateral** como un procedimiento efectivo de reducción de riesgo de cáncer que permite un diagnóstico precoz de cáncer de ovario en el momento de la cirugía y que reduce significativamente el riesgo

de cáncer de mama y ovario en mujeres sanas y diagnosticada de cáncer de mama en estadio precoz con mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Esta reducción del riesgo de cáncer reduce la mortalidad global (NE 1c/A).

Seguimiento tras la cirugía reductora de riesgo

Tras cirugía de mama: si hay antecedente de cáncer de mama y mastectomía se recomienda RNM anual. Si no hay antecedente de cáncer de mama se recomienda seguimiento clínico y técnicas de imagen que requieran por la reconstrucción. (NE 4/C)

Tras salpingo-ovariectomía bilateral se recomienda seguimiento clínico. Se puede valorar seguimiento con ecografía y Ca12.5 anual por el riesgo de carcinomatosis peritoneal. (NE 4/C)

ALTERNATIVAS EN MUJERES CON ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO TRAS UN RESULTADO GENÉTICO NO INFORMATIVO

En las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama hereditario en las que tras realizarse el estudio genético no se ha detectado ninguna mutación patogénica (resultado No Informativo), las medidas de seguimiento clínico y radiológico se decidirán teniendo en cuenta los antecedentes de cáncer de mama/ovario en la familia y la edad de diagnóstico. El seguimiento ginecológico no parece necesario en las familias sin mutación en *BRCA* y sin antecedentes familiares de cáncer de ovario ya que el riesgo es similar al de la población general. Estos casos posiblemente se asocien a mutaciones en genes aún no identificados que no incrementan el riesgo de cáncer de ovario.

Respecto a la vigilancia mamaria en estas mujeres con RM, según las guías de la *American Cancer Society* (ACS) se debe ofrecer vigilancia con RM mamaria a aquellas mujeres que presenten un riesgo de cáncer de mama mayor del 20-25%, calculado según los métodos BRCAPRO o BOADICEA⁶⁴. Se recomienda mamografía y RNM anual iniciando unos 5 años antes de la edad más precoz del cáncer de mama diagnosticado en la familia. (NE 4/C).

En la Comunidad Valenciana hay un Programa de Prevención del cáncer de mama en el que se realizan mamografías cada 2 años desde los 45 a los 69 años independientemente del riesgo familiar.

Las mujeres con cáncer de mama de familias de alto riesgo (definido como 2 mujeres con cáncer de mama familiares de 1º grado y ambas menores de 50 años o 3 mujeres familiares de 1º grado independientemente de la edad) en las que no se ha detectado mutación patogénica presentan aumento del riesgo de cáncer de mama contralateral (17,2% a los 25 años vs 7% en la población general). Sobre todo en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años (28,4% a los 25 años). El tratamiento hormonal adyuvante del cáncer de mama disminuye el riesgo de cáncer de mama contralateral un 50%. En estas mujeres diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 40 años se recomienda valorar añadir a la mamografía una RNM anual ^{64,110}.

La quimioprevención puede considerarse en las mujeres de alto riesgo de cáncer de mama, según los factores de riesgo descritos previamente.

Respecto a la cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama/ovario, los principales estudios se han realizado en mujeres con mutación *BRCA*, por lo que no hay datos suficientes para recomendarla en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama sin mutación detectada.

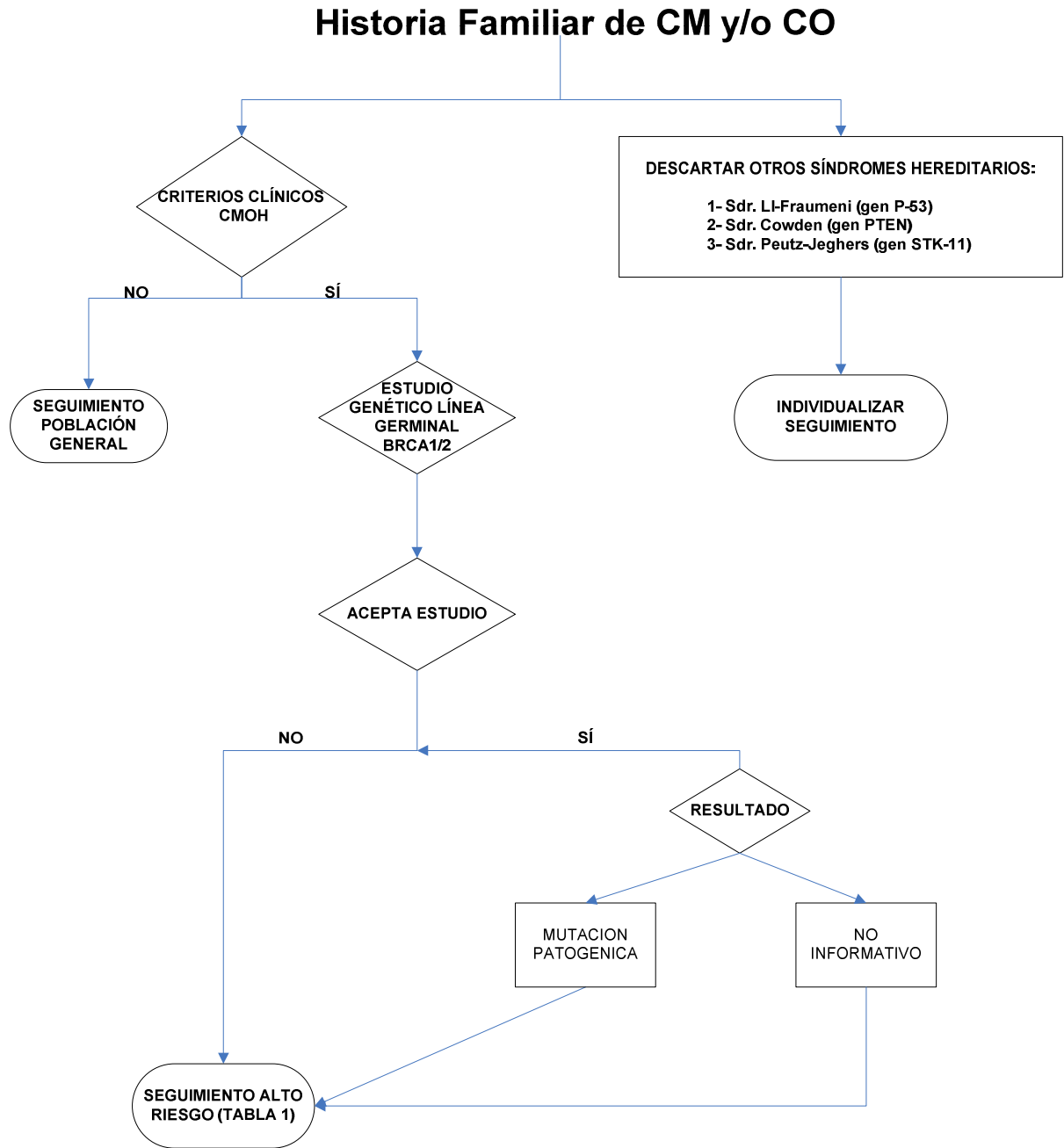
TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA Y MUTACIÓN *BRCA1/2*

Respecto al tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama y mutación en *BRCA1/2* con los datos que tenemos actualmente hay que ofrecer la misma quimioterapia que en las mujeres que no tienen mutación. Hoy en día se está investigando en ensayos clínicos el papel de los inhibidores del PARP.

Cada vez hay más datos de la sensibilidad de estos tumores a tratamientos con platinos e inhibidores del PARP, y menos sensibilidad al tratamiento con taxanos. También hay alguna evidencia de la eficacia de la quimioterapia incluso en tumores pequeños con un pronóstico mejor ¹¹¹.

Respecto al cáncer de ovario asociado a mutación en *BRCA1/2*, recientemente se ha aprobado el tratamiento con olaparib en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación *BRCA1/2*, sensible a platino y en recaída ¹¹².

Algoritmo 2: Diagnóstico genético seguimiento



Estudio de familiares: Si es verdadero positivo (seguimiento de alto riesgo)
Si es verdadero negativo (seguimiento igual población general)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evans DG, Lalloo F: Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J Med Genet* 39:865-71, 2002
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C: Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 358:1389-99, 2001
3. King MC, Marks JH, Mandell JB, et al: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302:643-6, 2003
4. Narod SA, Foulkes WD: BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 4:665-76, 2004
5. Chen S, Parmigiani G: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25:1329-33, 2007
6. Domchek SM, Eisen A, Calzone K, et al: Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol* 21:593-601, 2003
7. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, et al: Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 93:1215-23, 2001
8. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al: Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 16:2417-25, 1998
9. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al: Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 20:1480-90, 2002
10. Diez O, Osorio A, Duran M, et al: Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat* 22:301-12, 2003
11. Tun NM, Villani G, Ong K, et al: Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet* 85:43-8, 2014
12. Kwon JS, Gutierrez-Barrera AM, Young D, et al: Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 28:4214-20, 2010
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. . http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, 2014
14. Zhang S, Royer R, Li S, et al: Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 121:353-7, 2011
15. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al: BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 30:2654-63
16. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:852-61, 2014
17. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, et al: Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat* 126:771-8, 2011
18. Ottini L, Silvestri V, Rizzolo P, et al: Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative male breast cancer patients: results from a collaborative multicenter study in Italy. *Breast Cancer Res Treat* 134:411-8, 2012
19. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, et al: BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 4:R2, 2002
20. de Juan I, Palanca S, Domenech A, et al: BRCA1 and BRCA2 mutations define two distinct familial male breast cancer associated with different family history and tumor type. Results of a Spanish multicenter study. . *Familial Cancer* Submitted, 2014
21. Breast Cancer Linkage C: Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91:1310-6, 1999
22. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, et al: A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 86:76-83, 2002
23. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, et al: Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet* 11:428-33, 1995

24. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al: The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 336:1401-8, 1997
25. Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage C: Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:329-36, 2002
26. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62:676-89, 1998
27. Easton DF, Ford D, Bishop DT: Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 56:265-71, 1995
28. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, et al: BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 13:123-5, 1996
29. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, et al: Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 60:313-9, 1997
30. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66-71, 1994
31. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789-92, 1995
32. Antoniou AC, Easton DF: Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. *Genet Epidemiol* 25:190-202, 2003
33. Nathanson KL, Wooster R, Weber BL: Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat Med* 7:552-6, 2001
34. Hogervorst FB, Nederlof PM, Gille JJ, et al: Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method. *Cancer Res* 63:1449-53, 2003
35. Sellner LN, Taylor GR: MLPA and MAPH: new techniques for detection of gene deletions. *Hum Mutat* 23:413-9, 2004
36. Gad S, Scheuner MT, Pages-Berhouet S, et al: Identification of a large rearrangement of the BRCA1 gene using colour bar code on combed DNA in an American breast/ovarian cancer family previously studied by direct sequencing. *J Med Genet* 38:388-92, 2001
37. de la Hoya M, Gutierrez-Enriquez S, Velasco E, et al: Genomic rearrangements at the BRCA1 locus in Spanish families with breast/ovarian cancer. *Clin Chem* 52:1480-5, 2006
38. Palanca S: Identificación y estudio de grandes reordenamientos en los genes BRCA1 y BRCA2 en familias con cáncer de mama y/o cáncer de ovario hereditario. , Department of Biochemistry and Molecular Biology. <https://www.educacion.es/teseo/mostrarRef.do?ref=932631>, University of Valencia, 2011
39. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, et al: Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 96:1094-8, 2004
40. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, et al: Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 7:R833-43, 2005
41. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al: Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94:1773-9, 2002
42. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al: Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 8:26-34, 2007
43. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al: Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 87:1234-45, 2002
44. Robson M: Breast cancer surveillance in women with hereditary risk due to BRCA1 or BRCA2 mutations. *Clin Breast Cancer* 5:260-8; discussion 269-71, 2004
45. Pichert G, Bolliger B, Buser K, et al: Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol* 14:9-19, 2003
46. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 351:427-37, 2004

47. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al: Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 23:8469-76, 2005
48. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al: Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 292:1317-25, 2004
49. Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al: Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 20:1260-8, 2002
50. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al: Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 19:924-30, 2001
51. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, et al: The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer* 100:2079-83, 2004
52. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al: Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 345:e5660, 2012
53. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, et al: Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 24:3361-6, 2006
54. Gronwald J, Pijpe A, Byrski T, et al: Early radiation exposures and BRCA1-associated breast cancer in young women from Poland. *Breast Cancer Res Treat* 112:581-4, 2008
55. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, et al: Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol* 7:402-6, 2006
56. Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, et al: BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol* 28:5265-73, 2010
57. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al: Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 365:1769-78, 2005
58. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al: Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 103:1898-905, 2005
59. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al: Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 46:1296-316, 2010
60. Lowry KP, Lee JM, Kong CY, et al: Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. *Cancer* 118:2021-30, 2012
61. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, et al: Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer* 117:3900-7, 2011
62. Chiarelli AM, Prummel MV, Muradali D, et al: Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the ontario high risk breast screening program. *J Clin Oncol* 32:2224-30, 2014
63. Evans DG, Kesavan N, Lim Y, et al: MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 145:663-72, 2014
64. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 57:75-89, 2007
65. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, et al: Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet* 46:593-7, 2009
66. Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, et al: Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG* 114:1500-9, 2007
67. Moyer VA, Force USPST: Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 157:900-4, 2012
68. Jacobs I, Menon U: Can ovarian cancer screening save lives? The question remains unanswered. *Obstet Gynecol* 118:1209-11, 2011

69. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al: Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 10:327-40, 2009
70. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al: Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 104:125-32, 2012
71. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al: Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 8:562-94, 2010
72. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 91:1310-6, 1999
73. Bonn D: Prostate-cancer screening targets men with BRCA mutations. *Lancet Oncol* 3:714, 2002
74. Habbe N, Langer P, Sina-Frey M, et al: Familial pancreatic cancer syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:417-30, xi, 2006
75. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, et al: Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. *Br J Cancer* 110:530-4, 2014
76. Sopik V, Phelan C, Cybulski C, et al: BRCA1 and BRCA2 mutations and the risk for colorectal cancer. *Clin Genet*, 2014
77. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-717, 2005
78. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 97:1652-62, 2005
79. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al: Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 352:93-7, 1998
80. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al: Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 352:98-101, 1998
81. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, et al: Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 359:1122-4, 2002
82. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al: Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 99:272-82, 2007
83. Vogel VG: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 9:51-60, 2009
84. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al: Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 381:1827-34, 2013
85. King MC, Wieand S, Hale K, et al: Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 286:2251-6, 2001
86. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al: Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 118:2281-4, 2006
87. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al: Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 31:3091-9, 2013
88. Coombes R PR, Jassem J, C. J. Van de Velde TD, S. E. Jones, E. Hall, L. S. Kilburn, C. F. Snowdon, J. M. Bliss, for the Intergroup Exemestane Study (IES): First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study. *Journal of Clinical Oncology* 24:LBA527, 2006
89. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al: Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 364:2381-91, 2011
90. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al: Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 383:1041-8, 2014
91. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al: Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 339:424-8, 1998

92. Morrow M, Mehrara B: Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. *Br J Surg* 96:1-2, 2009
93. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, et al: Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol* 24:2029-35, 2013
94. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al: Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 136:668-77, 2015
95. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al: Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 348:g226, 2014
96. Trainer AH, Lewis CR, Tucker K, et al: The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 7:708-17, 2010
97. Malone KE, Begg CB, Haile RW, et al: Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 28:2404-10, 2010
98. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al: Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 27:5887-92, 2009
99. Domchek SM, Jhaveri K, Patil S, et al: Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation-associated ovarian cancer. *Cancer* 119:1344-8, 2013
100. <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>.
101. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72:1117-30, 2003
102. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al: Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 346:1616-22, 2002
103. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346:1609-15, 2002
104. Haber D: Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 346:1660-2, 2002
105. Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 23:127-32, 2005
106. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al: Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 32:1547-53, 2014
107. http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2009/Ovary_09protocol.pdf.
108. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al: Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 23:7804-10, 2005
109. Kelly A, Metcalfe HTL, Carrie L, Snyder, William Foulkes, Nadine M. Tung, Charmaine Kim-Sing, Olufunmilayo I. Olopade, Andrea Eisen, Barry Rosen, Ping Sun, Steven Narod; : The impact of oophorectomy on survival after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 32:(abst 1507), 2014
110. Punglia RS, Hassett MJ: Using lifetime risk estimates to recommend magnetic resonance imaging screening for breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 28:4108-10, 2010
111. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, et al: Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 357:115-23, 2007
112. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:87-97, 2015

Indicaciones de estudio de los genes BRCA1 y BRCA2 en las Unidades de Consejo Genético en Cáncer de la Comunidad Valenciana desde 1 de abril de 2015. *Criterios para establecer un circuito de atención preferente*

Siempre que se cumplan algunos de los criterios para el estudio genético de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, se podrá acceder al ***circuito preferente*** si cumplen alguna de las siguientes circunstancias:

Mujeres con cáncer de mama que cumplen los criterios anteriores en las que está pendiente la cirugía, para valorar la posibilidad de mastectomía vs. cirugía conservadora

Mujeres con cáncer de ovario que cumplan los criterios anteriores y hayan iniciado una 2ª línea de tratamiento siendo platino sensible, para valorar la posibilidad de tratamiento de mantenimiento con Olaparib al finalizar el tratamiento QT de la 2ª línea.

Las mujeres que cumplen criterios de *circuito preferente*:

Serán remitidas por parte de los facultativos especialistas de departamento (oncología médica, cirugía, ginecología,...) a las UCGC. El servicio que proponga la orden de interconsulta, también deberá informar telefónicamente o a través de correo electrónico a la UCGC de referencia.

En las UCGC habrá una agenda reservada exclusivamente para las pacientes de este circuito y serán valoradas antes de 15 días de la solicitud de interconsulta.

En la primera cita en la UCGC la paciente será

- Valorada por oncología y enfermería (elaboración de historia clínica y árbol familiar)
- Valorada por psicología
- En lo posible, se obtendrá la muestra para el análisis genético

La UCGC hará el envío de la muestra que irá con la etiqueta *circuito preferente*

El laboratorio entregará el resultado de estos análisis genéticos en un máximo de 6 semanas a la UCGC solicitante

La comunicación de los resultados a la paciente será en menos de 1 semana desde que el laboratorio remita el resultado.

Esto garantiza que las pacientes que cumplan los criterios de circuito preferente obtengan el resultado de su análisis genético en un plazo máximo de 9 semanas a partir del momento en que es remitida a las UCGC.

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP) O SÍNDROME DE LYNCH

CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE LYNCH

Manifestaciones clínicas

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor maligno más frecuente en España con una incidencia del 15%, mortalidad del 14,3%, y prevalencia a 5 años del 15,4%¹. Se estima que entre el 70-80% de los casos son esporádicos, donde intervienen principalmente la edad, factores ambientales (dieta, tabaco, alcohol) y determinadas condiciones clínicas del paciente (obesidad, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal). Entre el 20-30% tienen historia familiar, pero solo el 5-10% son debidos a mutaciones en genes de alta penetrancia. El Síndrome de Lynch (SL) es la causa más frecuente de CCR hereditario y de cáncer de endometrio hereditario, ocasionando entre 1-3% de todos los nuevos casos de CCR² y casi un 5% de los carcinomas de endometrio (CE)³. El cribado de pacientes a riesgo permite la prevención secundaria, disminuir la mortalidad por cáncer y reducir la necesidad de tratamientos más agresivos.

En 1966 el Dr Henry Lynch y colaboradores publicaron la agregación familiar de tumores colorrectales, endometriales y gástricos en dos extensas familias que designaron como síndrome de cáncer familiar⁴. Posteriormente, y para diferenciar este síndrome de CCR hereditario de la conocida Poliposis Adenomatosa Familiar, se le denominó cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP). En 1984 se comenzó a utilizar el término de SL para referirse a este síndrome. Dicha designación se aplica a familias y pacientes con mutación en línea germinal en alguno de los genes reparadores de ADN de los errores de tipo apareamiento (*mismatch repair*, MMR) o de pérdida de expresión de MSH2 debida a la delección del gen *EPCAM*. Este término es más apropiado que CCHNP ya que la mayoría de pacientes con SL desarrollan uno o varios pólipos adenomatosos.

El SL es una condición genética con herencia autosómica y dominante cuya principal manifestación clínica es el CCR⁵⁻⁹. El riesgo de CCR a lo largo de la vida es variable y depende del sexo y del gen MMR mutado¹⁰⁻¹⁴. Las mutaciones en *MLH1* y *MSH2* confieren un riesgo de CCR entre 22-74% (Tabla 1)¹⁴. La media de edad al diagnóstico de CCR es 44-61 años^{7,14}, mientras que en los casos esporádicos son 69 años¹⁵. La mayoría de los CCR del SL se localizan en colon proximal (60-80%) frente al 30% en los tumores esporádicos^{14,16}. Pacientes con SL sometidos a cirugía conservadora presentan una frecuencia elevada de CCR metacrónicos (16% a los 10 años; 41% a los 20 años)^{17,18}. La lesión precursora es un adenoma que en ocasiones puede ser

plano. Los pacientes de SL desarrollan un menor número de adenomas colorrectales que los pacientes con poliposis atenuadas (menos de 3 a los 30 años y menos de 6 a los 50 años). Los adenomas en SL suelen presentar características de alto riesgo de desarrollo de cáncer, como son la histología vellosa y displasia de alto grado, y su evolución a carcinoma está más acelerada (unos 3 años) que en los tumores esporádicos (entre 10-15 años)¹⁹. Este fenómeno está probablemente relacionado con la pérdida de funcionalidad de los genes MMR que condicionan una alta mutabilidad y como consecuencia la probable inactivación de los genes diana de esta deficiencia funcional. Los CCR en SL se caracterizan por ser pobremente diferenciados, con células en anillo de sello, mucinosos, con linfocitos infiltrantes y patrón similar a la enfermedad de Crohn, con o sin linfocitosis peritumoral²⁰⁻²². La supervivencia global de los pacientes con SL es mayor que la de los pacientes con CCR esporádico²³.

Tabla 1. Riesgo acumulado a 70 años de CCR según gen mutado¹⁴

Gen	Riesgo (%)	Rango Medias Edad al Diagnostico (años)
Esporádico	5,5	69
MLH1, MSH2	Hombre 27-74	27-46
	Mujer 22-53	
MSH6	Hombre 22	54-63
	Mujer 10	
PMS2	Hombre 20	47-66
	Mujer 15	

Adaptado de: Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE et al.

Los pacientes con SL presentan además un elevado riesgo de desarrollar una amplia variedad de tumores extracolónicos (Tabla 2). El riesgo de CE en mujeres portadoras de mutación es de un 54% para *MLH1* y *MSH2*, de un 71% en *MSH6* y un 15% en *PMS2*. También tienen un riesgo incrementado de padecer carcinoma de uréter, pelvis renal, vejiga, ovario, gástrico, vías biliares, glioblastoma, y de adenomas y carcinomas sebáceos de la piel^{11, 12, 14, 24-32}. El incremento de riesgo de cáncer de páncreas ha sido descrito en algunos trabajos^{31,33,34}. La implicación del SL en cáncer de mama no está clara. Si bien se ha descrito un pequeño incremento de riesgo absoluto de cáncer de mama (18%)²⁹, esto no ha sido confirmado en la mayoría de estudios de registros²⁷. No obstante, se ha evidenciado el diagnóstico de cáncer de mama a edades tempranas con inestabilidad de microsátélites en pacientes con SL^{35, 36}. También se ha descrito, en varios estudios, un riesgo relativo incrementado a cáncer de próstata

(RR=2.0-2.5)^{37,38}. El riesgo a sarcoma puede ser real aunque su magnitud no está establecida³⁹. No es frecuente detectar signos fenotípicos del SL en una exploración física. Estos signos pueden ser manchas de café con leche, tumores de las glándulas sebáceas de la piel y queratoacantomas^{25, 40} que corresponden a subtipos clínicos del propio SL.

Tabla 2. Riesgo acumulado a los 70 años de cáncer extracolónico¹⁴

Cáncer	Riesgo poblacional	Riesgo S. Lynch	Rango Medias Edad al Diagnostico (años)
Endometrio			65
MLH1, MSH2		14-54	48-62
MSH6	2,7	17-71	54-57
PMS2		15	49
Estómago	<1	0,2-13	49-55
Ovario	1,6	4-20	43-45
Tracto hepatobiliar	<1	0,02-4	54-57
Tracto urinario	<1	0,2-25	52-60
Intestino delgado	<1	0,4-12	46-49
Sistema nervioso central (SNC)	<1	1-4	50
Glándulas sebáceas	<1	1-9	na
Páncreas	1,5	0,4-4	63-65
Próstata	16,2	9-30	59-60
Mama	12,4	5-18	52

Adaptado de: Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE et al.

Terminología y diagnóstico diferencial

- **Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico.** Pacientes y/o familias que cumplen criterios de Amsterdam I ó II¹⁴.
- **Síndrome de Lynch.** Pacientes y/o familias que presentan una mutación patogénica en alguno de los genes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ó *PMS2*) o en el gen *EPCAM*.
- **Síndrome de Lynch por epimutaciones en línea germinal.** Dicha condición implica la inactivación de *MLH1* por metilación del promotor en múltiples tejidos y generalmente tiene una herencia no mendeliana debido a que la metilación es reversible en el proceso de gametogénesis. Ocurre en el 10-15% de casos que, cumpliendo criterios de Bethesda, presentan inestabilidad de microsatélites IMS, pérdida de *MLH1* por IHQ y sin mutaciones puntuales ni grandes reordenamientos. Los pacientes presentan uno o múltiples tumores del SL a edades tempranas⁴¹.

- **Síndrome de Lynch-like.** Pacientes y/o familias en los cuales se ha detectado una deficiencia funcional en el sistema MMR en los tumores, excluyendo el posible origen esporádico de estos (no *BRAF* mutado y no metilación de *MLH1* en los casos con pérdida de expresión de *MLH1*) y sin mutación detectada en línea germinal en los genes del SL⁴². Al menos la mitad de estos casos responden a mutaciones somáticas bialélicas en el tumor^{43, 44}. En ocasiones, la deficiencia de MMR puede ser secundaria a una alteración en línea germinal en genes no MMR, como *MUTYH*⁴⁵.
- **Cáncer Colorrectal Familiar Tipo X.** Pacientes y/o familias que cumplen criterios de Amsterdam I cuyos tumores no presentan IMS o pérdida de expresión de genes MMR. Aproximadamente el 40% de las familias que cumplen criterios de Amsterdam I, tienen CCR con IMS negativa y expresión normal de las proteínas MMR. La agrupación familiar de CCR obedece a alteraciones genéticas no relacionadas con el sistema MMR. Estas familias se caracterizan porque la edad de diagnóstico del CCR suele ser más avanzada que en el SL, el riesgo de CCR es 2,3 veces mayor que el de la población general, más frecuentes en colon izquierdo y recto, y no tienen tumores múltiples ni presentan neoplasias extracolónicas^{46, 47, 48}.
- **Síndrome de Muir-Torre.** Es una variante rara del SL diagnosticada en pacientes y/o familias con SL y adenomas o carcinomas sebáceos y/o queratoacantomas⁴⁹. Pueden ser originados por mutaciones en cualquiera de los genes MMR, si bien las mutaciones en *MSH2* son las más frecuentes²⁵. Tanto los CCR como las neoplasias de piel presentan IMS⁴⁹.
- **Síndrome de Turcot.** Pacientes y/o familias que presentan CCR y tumores cerebrales. Estas familias pueden ser casos de SL (asociados a glioblastomas) con mutación en genes MMR, o casos con poliposis adenomatosa familiar (asociados a meduloblastomas) con mutación en APC.
- **Síndrome de Deficiencia Constitucional de MMR.** Pacientes y/o familias con mutaciones bialélicas en línea germinal de genes MMR. Se caracterizan por manchas café con leche, diagnóstico de CCR y otros cánceres del SL en edades tempranas (infancia y adolescencia), oligopoliposis en intestino delgado y/o colon, tumores cerebrales y neoplasias hematológicas⁴⁰.

IDENTIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE LYNCH

Criterios clínicos

En 1989, el *Internacional Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* propuso los criterios de Ámsterdam I para unificar la definición clínica del SL⁵⁰. Posteriormente, estos criterios fueron revisados con objeto de mejorar la sensibilidad en el diagnóstico incluyendo los tumores extracolónicos asociados al SL (Criterios de Ámsterdam II, 1999)⁵¹ (Tabla 3). En 1996 un grupo de expertos del *National Cancer Institute* propuso las guías de Bethesda donde se establecen los criterios para identificar pacientes con CCR que presentan IMS y en consecuencia, alteraciones en el funcionamiento del mecanismo MMR⁵². Los criterios de Bethesda son menos restrictivos que los criterios de Amsterdam II y suponen un incremento de la sensibilidad en detrimento de la especificidad en la detección del SL (Tabla 4).

- **Criterios de Amsterdam.** El uso de los criterios de Amsterdam implican la evaluación clínica del paciente y su árbol genealógico para determinar la historia familiar de CCR y otros tumores asociados al SL. Los criterios de Amsterdam II presentan una sensibilidad del 22% y especificidad del 98% en el diagnóstico de SL^{6, 7, 9}. Alrededor del 40% de familias que cumplen criterios de Amsterdam I no tienen SL.
- **Criterios de Bethesda.** La sensibilidad y especificidad de estos criterios para la identificación de SL es del 82% y 77% respectivamente^{7, 8}.

Tabla 3. Criterios de Ámsterdam II. Se deben cumplir todos los siguientes criterios

Al menos tres familiares afectados de CCR o con un cáncer asociado al SL: CE, gástrico, ovario, SNC, intestino delgado, uréter o pelvis renal.
Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos.
Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.
Al menos un tumor deberá ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) debe de ser excluida.
Los diagnósticos de cáncer serán confirmados histopatológicamente.

Tabla 4. Criterios de Bethesda revisados. Se debe de cumplir al menos uno de los siguientes criterios para proceder al estudio de IMS y/o pérdida de expresión de proteínas MMR.

1. CCR diagnosticado en un paciente de < 50 años de edad.
2. Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el SL, independientemente de la edad.
3. CCR con característica histológica sugestiva de IMS-alta en un paciente de < 60 años de edad.
4. Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el SL, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
5. Paciente con CCR con dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el SL, independientemente de la edad.

Modelos predictivos

Existen varios modelos clínicos predictivos para determinar el riesgo individual de SL (MMRpredict, MMRpro, PREMM_{1,2,6}), todos ellos han demostrado tener un rendimiento superior a los criterios clínicos.

- **MMRpredict.** Utiliza la información sobre el sexo, edad al diagnóstico de tumores Lynch en el paciente y familiares de primer grado, localización y multiplicidad para calcular el riesgo de detectar mutación en genes MMR. La sensibilidad y especificidad de este modelo es del 69% y 90%, respectivamente. Acceso *online* a través de la página: <http://hnpccpredict.hgu.mrc.ac.uk/>
- **MMRpro.** Utiliza la información de la historia personal y familiar de CCR, CE y edades al diagnóstico, así como los resultados de estudio molecular de genes MMR cuando está disponible, para determinar el riesgo de mutaciones en *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*. El modelo indica el riesgo de futuros cánceres en genes portadores de mutación presintomáticos. La sensibilidad y especificidad del modelo es del 89% y 85%, respectivamente y se puede acceder a través de la página: <http://bcb.dfci.harvard.edu/bayesmendel/mmrpro.php>
- **PREMM_{1,2,6}.** Estima el riesgo de mutación en *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*. Presenta una mayor sensibilidad pero peor especificidad que los otros modelos: 90% y 67%, respectivamente. El uso de este modelo utilizando como umbral el 5% para la realización del estudio genético ha mostrado ser coste-eficiente⁵³. Se puede acceder a través de la página: <http://premm.dfci.harvard.edu/>

Análisis del tumor

El estudio del tejido tumoral del paciente puede aportar una importante información sobre su origen molecular de una forma rápida y asequible. La principal característica molecular de los tumores del SL -muy especialmente el CCR y CE- es la IMS, que es debida a la pérdida de funcionalidad del mecanismo de reparación de errores de apareamiento en el ADN (MMR).

El paciente con SL ha heredado un alelo inactivo de uno de los genes MMR. La pérdida de funcionalidad patológica se alcanza cuando en el tejido sano del paciente con SL (por ejemplo, mucosa colónica) se produce la inactivación del alelo normal remanente. La inactivación del alelo normal puede producirse por mutación, pérdida de heterocigosidad o metilación de los promotores. Así pues, es esperable que los tumores del SL muestren una pérdida de expresión de las proteínas reparadoras. El estudio inmunohistoquímico (IHQ) de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 permite así cribar los pacientes con sospecha de SL para ulteriores estudios genéticos. Si el sistema MMR no es funcional, la consecuencia lógica en el tumor es que se acumulen deleciones e inserciones en secuencias repetitivas, o lo que es lo mismo, que el tumor presente IMS. El estudio IHQ de proteínas MMR y/o la IMS en tumores permiten seleccionar los pacientes para ulterior diagnóstico genético de SL.

Los valores de sensibilidad y especificidad para detectar SL por IHQ son del 83% y 89%, respectivamente. Para el estudio de IMS son del 85% y 90%, respectivamente⁵⁴. A pesar de ello, la mayoría de tumores colorrectales o de endometrio que presentan IMS tienen un origen esporádico. Generalmente, esto ocurre por pérdida de expresión de MLH1 debida a la hipermetilación somática de su promotor (alrededor del 12% de los CCR esporádicos)⁵⁵; aunque también puede ocurrir por mutación bialélica somática de *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*^{43, 44}. La presencia de metilación de *MLH1* en tumor sugiere un origen esporádico, con dos excepciones: i) la posibilidad de metilación constitutiva o epimutación de *MLH1*. En estos casos, si se cumplen los criterios de Bethesda, se recomienda el estudio de metilación de *MLH1* en sangre para descartar dicha epimutación. Si no se cumplen los criterios de Bethesda, no estaría indicado el estudio de metilación en sangre debido a la ínfima prevalencia de esta condición en pacientes que no cumplen dichos criterios⁵⁶. ii) la posibilidad de que la metilación de *MLH1* se presente como segundo evento inactivante en casos con mutación en línea germinal. Esta situación ha sido descrita hasta en un 15% de los tumores colorrectales en SL⁵⁷. Otro marcador molecular que permite establecer un origen esporádico del cáncer colorrectal en aquellos casos con IMS y pérdida de proteínas MMR es la mutación somática V600E en el gen *BRAF*. Se trata de una mutación activante en un oncogen que se encuentra fuertemente asociada con tumores esporádicos. Su presencia en el

tumor es una fuerte evidencia en contra de la presencia de SL⁵⁸. Este marcador se utiliza exclusivamente en CCR porque la frecuencia de mutaciones BRAF en CE es despreciable³.

Los detalles técnicos de los análisis en tejido tumoral vienen recogidos en el capítulo de Metodología. Los algoritmos 3 y 4 muestran el flujo en la toma de decisiones referentes al SL.

Cribado universal de los tumores

Hasta la fecha, los criterios clínicos de sospecha de SL han venido utilizándose de una forma generalizada y exclusiva. Estudios poblacionales han puesto de manifiesto la existencia de hasta un 28% de casos con diagnóstico genético de SL y que no cumplen ni siquiera los criterios de Bethesda⁵⁹⁻⁶². Numerosos estudios han abordado el análisis comparativo de coste eficacia del cribado universal de los tumores del SL *versus* el cribado con criterios clínicos. Diferentes combinaciones de criterios y circuitos han sido objeto de evaluación: tipo de tumor (colorrectal y/o de endometrio); edad al diagnóstico si/no; IHQ y/o IMS; con/sin análisis de mutación de *BRAF* y/o metilación de *MLH1*, etc. En general, se considera que existe suficiente evidencia para ofrecer una estrategia de detección de SL en todos los pacientes con CCR y CE⁶³⁻⁶⁶. El cribado universal de estos tumores es por lo tanto recomendado, si bien, su desarrollo e implementación requiere de la cooperación, comunicación y coordinación efectiva de las diferentes disciplinas implicadas en el proceso, que aseguren la identificación de los pacientes con sospecha de SL, informe de los resultados y remisión de los pacientes a las consultas de asesoramiento genético^{51,67}.

Mutaciones en línea germinal

La causa del SL es la mutación en línea germinal de uno de los genes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). Estos genes se encargan de la reparación de los errores que se producen durante la replicación del ADN en la fase S del ciclo celular. Las mutaciones que dan origen al SL son de tipo inactivante. La pérdida de función patológica en cualquiera de estos genes se produce por inactivación somática del alelo normal en pacientes con mutación en línea germinal y tiene como consecuencia la acumulación de mutaciones a lo largo del genoma que puede generar alteraciones en vías esenciales de regulación de la homeostasis celular y por consiguiente neoplasias. Las mutaciones en los genes MMR pueden ser puntuales o grandes deleciones o inserciones que pueden afectar a cualquier parte del gen.

Una situación especial dentro del SL, desde el punto de vista genético, la constituye la deleción de la región terminal del gen *EPCAM* como causa del síndrome. *EPCAM*

codifica para una molécula de adhesión celular, por lo que no es un gen MMR, pero se localiza físicamente cerca del inicio del gen *MSH2*. Las deleciones en línea germinal de los últimos exones de *EPCAM* tienen como consecuencia, en los tejidos en que se expresa *EPCAM*, la metilación de toda la región afectando al promotor de *MSH2*, y por tanto silencia su expresión. Esto implica la pérdida de función reparadora que da lugar a un fenotipo clínico muy similar al SL⁶⁸. Alrededor del 10% de casos con pérdida de expresión de *MSH2* y *MSH6* presentan deleciones de *EPCAM*⁶⁹.

Los detalles técnicos de los análisis de (epi)mutaciones en línea germinal vienen recogidos en el capítulo de Metodología. Los algoritmos 3 y 4 muestran el flujo en la toma de decisiones referentes al SL.

El análisis de la prevalencia de las mutaciones por gen en SL en nuestro entorno muestra que aproximadamente el 70% son *MLH1* ó *MSH2*. *MSH6* es responsable del SL en casi un 20% de las familias y *PMS2* en un 7%. La implicación de las deleciones de *EPCAM* y epimutaciones en *MLH1* es muy minoritaria^{56,69}. (Figura 1).

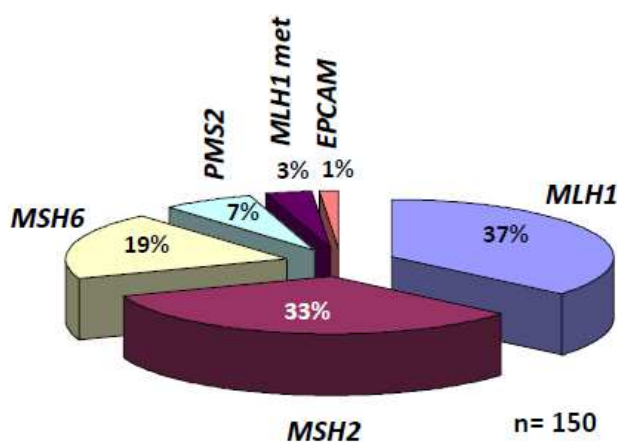


Figura 1: Distribución de las frecuencias de las alteraciones (epi)genéticas en SL por gen. Datos referidos al Programa de Consejo Genético en Cáncer de la Comunidad Valenciana (2005-2014)

MEDIDAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO TRAS LA DETECCIÓN DE MUTACIÓN EN PACIENTES CON SINDROME DE LYNCH

A) Seguimiento

CÁNCER COLORRECTAL

Las características del CCR en pacientes con SL son: desarrollo a edad temprana, predominio en colon derecho, rápido crecimiento de pólipos que sufren transformación maligna en menos tiempo que en las poliposis de colon, y aparición CCR sincrónicos o metacrónicos.

El cribado mediante colonoscopia ha demostrado en diferentes estudios que reduce la mortalidad por CCR (65-72%), y reduce los casos de CCR⁷⁰⁻⁷¹. Realizar las colonoscopias cada 2 años permite evitar el desarrollo de CCR o su diagnóstico más precoz, comparando con intervalos mas largos⁷²⁻⁷³. En portadores de mutación en MSH6 y PMS2 el riesgo de CCR es menor y la edad al diagnóstico más tardía, por lo que se recomienda empezar a los 30 y 35 años respectivamente, a menos que en la familia haya casos diagnosticados más jóvenes.

Las guías norteamericanas y europeas, y los consensos de expertos recomiendan colonoscopia cada 1-2 años, desde los 20-25 años, o 2-5 años antes que el caso más joven de CCR diagnosticado en la familia^{14,74-77}. (NE OCBM 2b/B).

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Se propone cribado anual mediante examen ginecológico, ecografía transvaginal, aspirado endometrial, y determinación de CA 125, pero hay pocos estudios sobre los resultados de estas intervenciones. La reducción de la mortalidad es difícil de demostrar porque la mayoría de pacientes (75%) se diagnostican en estadio I (supervivencia a 5 años del 88%). La ecografía transvaginal tiene baja sensibilidad y especificidad en estas pacientes⁷⁸, sin embargo el aspirado endometrial ha demostrado su utilidad en la detección de CE en pacientes asintomáticas o con lesiones premalignas como la hiperplasia endometrial atípica⁷⁹⁻⁸¹.

Las guías norteamericanas y europeas, y los consensos de expertos recomiendan examen pélvico y aspirado endometrial anual, empezando a los 30-35 años^{14,74-77}. (NE OCBM 3a/B).

CÁNCER DE OVARIO

No hay estudios sobre la efectividad del cribado de cáncer de ovario⁸¹. Las guías y consensos de expertos sugieren la realización de ecografía transvaginal anual empezando a los 30-35 años^{14,74-77}. (NE OCBM 3a/B).

CÁNCER GÁSTRICO

Aunque el riesgo vital acumulado descrito es alto, varía según países. En Norteamérica y Europa occidental el riesgo descrito es más bajo, y no se ha descrito agrupamiento específico familiar²⁸. La histología habitual es tipo intestinal, que puede ser potencialmente detectado por cribado endoscópico, pero no hay datos al respecto. En estudio danés en pacientes con SL se reportaron lesiones precursoras: infección por *Helicobacter pylori* en el 26% y metaplasia intestinal en el 14%⁸². Consensos de expertos recomiendan cribado inicial mediante endoscopia digestiva alta y biopsia, y en persona en riesgo (valoración individual) a partir de los 30-35 años, tratamiento de la infección *H. Pylorii* si se detecta, cada 2-3 años^{14,74-77}. (NE OCBM 4/C).

CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES DE PELVIS RENAL, URETER, Y VEJIGA

Existen pocos datos sobre la sensibilidad y la eficacia del cribado mediante citologías urinarias y ecografía urinaria. Un estudio retrospectivo evaluando el cribado con citología urinaria reveló baja sensibilidad (29%), con muchos falsos positivos⁸³. La guía NCCN recomienda análisis de orina anual a partir de los 25-30 años⁷⁵. El consenso de expertos europeos no lo recomienda^{74,76}. (NE OCBM 4/C).

OTROS CÁNCERES

Cáncer de páncreas: No se recomienda cribado^{14,74-77}.

Cáncer intestino delgado: No se recomienda cribado^{14,74-77}.

Cáncer de mama: Se recomienda cribado como en población general^{14,74-77}.

Cáncer de próstata: Se recomienda cribado como en población general^{14,74-77}.

Tumores de Sistema Nervioso Central: No se recomienda cribado.^{15,74,76} La guía NCCN recomienda exploración neurológica anual a partir de los 25-30 años⁷⁵.

(NE OCBM 4 /C).

B) Quimioprevención

El ensayo clínico Colorectal/Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 2 (CAPP2), controlado y aleatorizado investigó el papel de la aspirina a dosis de 600 mg/día durante 4 años sobre el desarrollo de adenomas y cáncer colorrectal. El análisis de pacientes que habían completado 2 años de la intervención, por intención de tratar, reveló un efecto protector de la aspirina vs placebo reduciendo la incidencia de todos los cánceres descritos en el Síndrome de Lynch, no solo del CCR, sin diferencias en los efectos secundarios. Sin embargo el estudio tiene limitaciones, como el de las altas dosis de aspirina utilizadas. Actualmente está en curso el ensayo clínico CAPP3, para establecer la dosis óptima⁸⁴. El grupo de consenso europeo concluye que la aspirina reduce significativamente la incidencia de cánceres en pacientes con SL, aunque está por determinar la dosis adecuada⁷⁴. (NE OCBM 1b/A). La opción de aspirina a dosis baja, con sus riesgos y beneficios, debe discutirse con el paciente (NE OCBM 2b/B).

C) Cirugías reductoras de riesgo

COLECTOMÍA

El tratamiento de elección en pacientes con CCR o pólipos premalignos que no pueden ser extirpados por colonoscopia es la colectomía, que inicialmente suele ser parcial. Los pacientes con SL tienen un riesgo acumulado a los 10 años de padecer un segundo CCR (metacrónico) de 16-19%, siendo mucho mayor a los 20 y 30 años (62-69%)^{18,85}. El riesgo se reduce si se realiza colectomía subtotal o colectomía total, con ganancia en expectativa de vida, aunque con cambios funcionales intestinales que no reducen la calidad de vida⁸⁶⁻⁸⁷. Las guías europeas y norteamericanas, y los consensos de expertos recomiendan colectomía total con anastomosis ileorrectal como tratamiento de CCR si éste no puede ser extirpado por colonoscopia^{14,74-77}. Cirugía menos extensa puede considerarse en pacientes mayores de 60-65 años, o con disfunción del esfínter. (NE OCBM 2b/B)

HISTERECTOMÍA Y SALPINGOFORECTOMÍA

Un estudio retrospectivo de pacientes con y sin cirugía ginecológica muestra una mayor incidencia de cánceres en pacientes no operadas frente a ninguno en las operadas⁸⁸. En un análisis de coste-efectividad de cribado ginecológico frente a cirugía profiláctica ginecológica en un modelo teórico de pacientes de 30 años, la cirugía tiene

menos coste y mayor número de años con calidad de vida⁸⁹. Otro modelo que evalúa cribado y cirugía profiláctica concluye que empezar el cribado a los 30 años y realizar cirugía profiláctica a los 40 años es la estrategia más efectiva para la prevención de los cánceres ginecológicos⁹⁰. Las guías europeas y norteamericanas y los consensos de expertos recomiendan a las pacientes con SL histerectomía y salpingooforectomía bilateral profiláctica después de haber completado sus deseos de descendencia o a la edad de 40 años, especialmente en portadoras de mutación en MSH6, MLH1, y MSH2^{14,74-77}. (NE OCBM 4/C).

D) Estilos de vida

Fumar aumenta el riesgo de desarrollo de adenomas y CCR en pacientes con SL, por lo que se debe advertir a los pacientes⁹¹⁻⁹⁴.

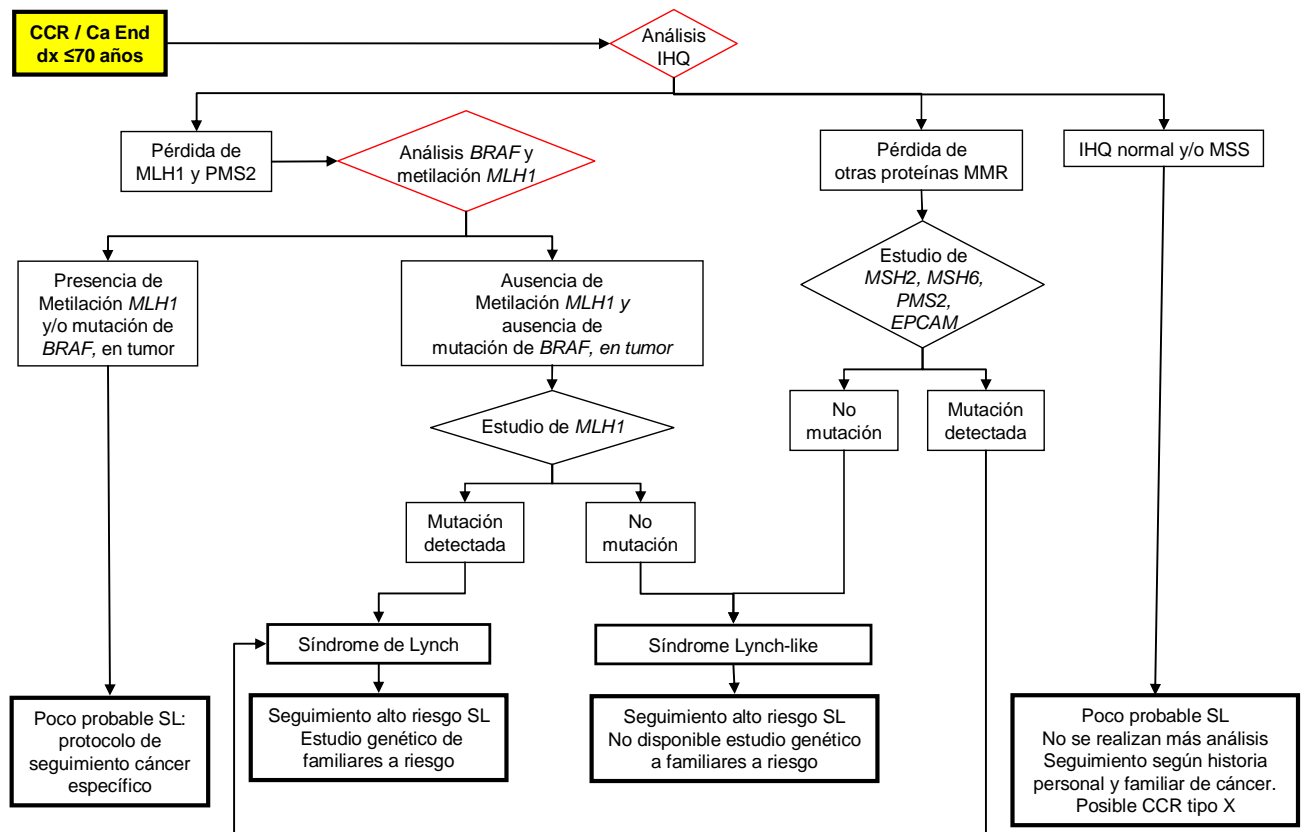
La obesidad y un índice de masa corporal alto aumentan el riesgo de desarrollar adenomas y CCR en pacientes con SL⁹⁵⁻⁹⁶.

CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR TIPO X

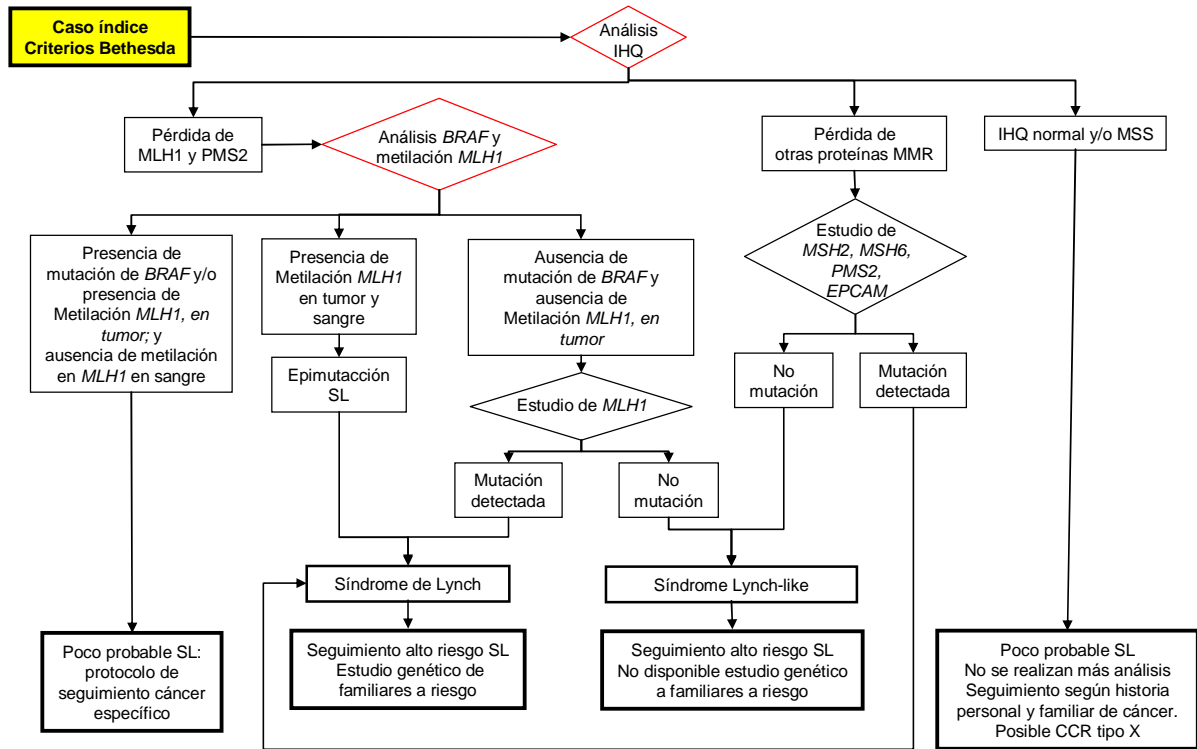
Seguimiento

Estas familias tienen un riesgo de desarrollar CCR 2,3 veces superior al de la población general, y a edad más avanzada que en el SL. Por ello un seguimiento menos intensivo es adecuado, con colonoscopias cada 3 años a partir de los 45 años, o 10 años antes del primer diagnóstico de CCR en la familia. No suelen asociarse otros tumores de la esfera del SL, por lo que no se recomienda el cribado de otros tumores^{46,96}. (NE OCBM 2b/B)

Algoritmo 3: Estrategia de estudio genético de síndrome de Lynch en pacientes con cáncer colorrectal o de endometrio diagnosticado antes de los 70 años.



Algoritmo 4: Estrategia de estudio genético de síndrome de Lynch en pacientes que cumplen criterios de Bethesda.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
2. Schlusssel AT, Gagliano RA, Seto-Donlon S, et al. The evolution of colorectal cancer genetics- Part 1: from discovery to practice. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(5):326-335.
3. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, et al. Prevalence of Lynch syndrome among newly diagnosed patients with endometrial cancer. *PLoS ONE*. 2013 Nov 7;8(11):e79737.
4. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966;117:206–212.
5. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening of the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481–1487.
6. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2751–2763.
7. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851–1860.
8. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterology Association, accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:1986–1994.
9. Salovaara R, Loukkola A, Kristo P, et al. Population based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;182:193–200.
10. Quehenberger F, Vasen HF, van Houtwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005;42:491–496.
11. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, et al. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a populationbased early onset care-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:489–498.
12. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:193–201.
13. Choi YH, Cotterchio M, McKeown-Eyssen G, et al. Penetrance of colorectal cancer among MLH1/MSH2 carriers participating in the colorectal cancer familial registry in Ontario. *Hered Cancer Clin Pract* 2009;7:14.
14. Giardiello FM, AllenJI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, Church JM, Dominitz JA, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman DA, Robertson DJ, Syngal S, Rex DK. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2014;147:502–526
15. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/. Accessed November 1, 2013.
16. Schlusssel AT, Gagliano RA, Seto-Donlon S, Eggerding F, Donlon T, Berenberg J, Lynch HT. The evolution of colorectal cancer genetics- Part 1: from discovery to practice. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(5):326-335.
17. Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011;60:950–957.
18. Win AK, Parry S, Parry B, et al. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1829–1836.
19. Edelstein DL, Axilbund JE, Baxter M, et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 340–343.
20. Perea J, Rueda D, Canal A, Rodríguez Y, Álvaro E, Osorio I, Alegre C, Rivera B, Martínez J, Benítez J, Urioste M. Age at onset should be a major criterion for subclassification of colorectal cancer. *J Mol Diagn*. 2014 Jan;16(1):116-26.

21. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population based study. *Gastroenterology* 2007;133:48–56.
22. Peltomaki P, Offerhaus GJA, Vasen HFA. Lynch syndrome. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al., eds. *WHO classification of tumors of the digestive system*. Sterling, VA: Stylus Publishing, 2010:152–155.
23. Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):77-87.
24. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;30: 2304–2310.
25. South CD, Hampel H, Comeras I, et al. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:277–281.
26. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009;75:141–149.
27. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extracolonic, extra-endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444–449.
28. Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010;138:487–492.
29. Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30:4409–4415.
30. van der Post RS, Kiemeneij LA, Ligtenberg MJ, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010;47:464–470.
31. Kastrinos F, Stoffel EM, Balmana J, et al. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2044–2051.
32. Win AK, Young JP, Lindor NM. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30:958–964.
33. Axilbund JE, Klein AP, Bacon JA, et al. Risk of pancreatic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Insight Meeting, Dusseldorf, Germany, June 24–27, 2009*.
34. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302. 1790–175.
35. Walsh MD, Buchanan DD, Cummings MC, et al. Lynch syndrome-associated breast cancers: clinicopathologic characteristics of a case series from the colon cancer family registry. *Clin Cancer Res* 2010;16:2214–2224.
36. Buerki N, Gautier L, Kovac M, et al. Evidence for breast cancer as an integral part of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51:83–91.
37. Grindedal EM, Moller P, Eeles R, et al. Germ-line mutations in mismatch repair genes associated with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 2460–2467.
38. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013;31:1713–1718.
39. Nilbert M, Therkildsen C, Nissen A, et al. Sarcomas associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer: broad anatomical and morphologic spectrum. *Fam Cancer* 2009;8:209–213.
40. Bakry D, Aronson M, Durno C, et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(5):987-96.
41. Hitchins MP, Ward RL. Constitutional (germline) MLH1 epimutation as an aetiological mechanism for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 2009; 46:793–802.
42. Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, et al. [Risk of Cancer in Cases of Suspected Lynch Syndrome without Germline Mutation](#). *Gastroenterology*. 2013; 144(5):926-932.
43. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WAG, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndromelike tumors. *Gastroenterology* 2014;146:643–646.

44. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, et al CC. [Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations.](#) *Gastroenterology*. 2014;147(6):1308-1316.
45. Castillejo A, Vargas G, Castillejo MI, et al. [Prevalence of germline MUTYH mutations among Lynch-like syndrome patients.](#) *Eur J Cancer*. 2014 Sep;50(13):2241-50.
46. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293:1979–1985.
47. Mueller-Koch Y, Vogelsang H, Koop R, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Clinical and molecular evidence for a new entity of hereditary colorectal cancer. *Gut* 2005;54:1733–1740.
48. Lior X, Pons E, Xicola RM, et al. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway. *Clin Cancer Res* 2005;11:7304–7310.
49. Entius MM, Keller JJ, Drillenbug P, et al. Microsatellite instability and expression of hMLH-1 and hMSH-2 in sebaceous gland carcinomas as markers for Muir-Torre syndrome. *Clin Cancer Res* 2000;6:1784–1789.
50. Vasen HF, Meclin JP, Meera KP, Lynch HT. The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424.
51. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116(6):1453-1456.
52. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al (1998) A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998 ;58(22):5248-57.
53. Dinh TA, Rosner BI, Atwood JC, et al. Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population. *Cancer Prev Res* 2010;4:9–22.
54. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. [Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer.](#) *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):502-26.
55. Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal cancers. *Am J Hum Genet* 2001;68:795–801.
56. Castillejo A, Hernández-Illán E, Rodríguez-Soler M, et al. Prevalence of *MLH1* constitutional epimutations as a cause of Lynch syndrome in unselected versus selected consecutive series of colorectal cancer patients. *J Med Genet*. 2015 Apr 23. pii: jmedgenet-2015-103076. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103076. [Epub ahead of print].
57. Moreira L, Muñoz J, Cuatrecasas M, et al. [Prevalence of somatic mutl homolog 1 promoter hypermethylation in Lynch syndrome colorectal cancer.](#) *Cancer*. 2014 Dec 29. doi: 10.1002/cncr.29190. [Epub ahead of print]
58. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC genes. *Oncogene* 2005; 24:3995-3998.
59. Julié C, Trésallet C, Brouquet A, et al. Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2825–2835.
60. van Lier MG, Leenen CH, Wagner A, et al. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients ≤70 years to detect underlying Lynch syndrome. *J Pathol* 2012;226:764–774.
61. Pérez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut* 2012;61:865–872.
62. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308:1555–1565.
63. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality for Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35–41.

64. Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:69–79.
65. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality for Lynch syndrome. *Genet Med* 2009;11:42–65.
66. Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, et al. The costeffectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010;12:93–104.
67. Heald B, Plesec T, Liu X, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2013;31: 1336–1340.
68. Kovacs ME, Papp J, Szentirmay Z, et al. Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2009;30:197–203.
69. [Guarinos C](#), [Castillejo A](#), [Barberá VM](#), et al. EPCAM germ line deletions as causes of Lynch syndrome in Spanish patients. *J Mol Diagn*. 2010 Nov;12(6):765-70.
70. Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009; 27:4793-4797.
71. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005;331:1047.
72. Vasen HF, Abdirahman M, Brohet R, et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2010; 138:2300–2306.
73. Engel C, Rahner N, Schulmann K, et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:174–182.
74. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al (the Mallorca group). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): Recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812–823
75. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf. Accessed December 8, 2014.
76. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6:vi73-vi80.
77. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Michelle Wan Yee Lau, Lu KH, Roach N, and Limburg PJ. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk–Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2014 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.1322.
78. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007;120:821–824.
79. Gerritzen LH, Hoogerbrugge N, Oei AL, et al. Improvement of endometrial biopsy over transvaginal ultrasound alone for endometrial surveillance in women with Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2009;8:391–397.
80. Stuckless S, Green J, Dawson L, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet* 2013;83:359–364.
81. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90:437-44.
82. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:574–577.
83. Myrthøj T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* 2008;7:303–307.

84. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378: 2081–2087.
85. Kalady MF, Lipman J, McGannon E, et al. Risk of colonic neoplasia after proctectomy for rectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Surg* 2012;255: 1121–1125.
86. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003; 52:1752–1755.
87. Haanstra JF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Gopie JP, et al. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:653–659.
88. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecological cancers in Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261–269.
89. Yang KY, Caughey AB, Little SE, et al. A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) families. *Fam Cancer* 2011; 10:535–543.
90. Kwon JS, Sun CC, Peterson SK, et al. Cost-effectiveness analysis of prevention strategies for gynecologic cancers in Lynch syndrome. *Cancer* 2008;113:326–335.
91. Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJ, et al. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2012;142:241–7.
92. Watson P, Ashwathnarayan R, Lynch HT, et al. Tobacco use and increased colorectal cancer risk in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Arch Intern Med* 2004;164:2429–31.
93. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res* 2010;16:1331–9.
94. Botma A, Nagengast FM, Braem MG, et al. Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. *J Clin Oncol* 2010;28:4346–53.
95. Win AK, Dowty JG, English DR, et al. Body mass index in early adulthood and colorectal cancer risk for carriers and non-carriers of germline mutations in DNA mismatch repair genes. *Br J Cancer* 2011;105:162–9.
96. Dove-Edwin I, de Jong AE, Adams J, et al. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:1995-2000.

POLIPOSIS ADENOMATOSA DE COLON FAMILIAR (PAF)

INTRODUCCIÓN

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) o poliposis colónica familiar (PCF) es una enfermedad hereditaria infrecuente con una incidencia de 1 caso / 10.000-20.000 habitantes. Se caracteriza por la aparición de numerosos pólipos adenomatosos gastrointestinales y por el desarrollo de cáncer colorrectal en prácticamente el 100% de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado. De forma característica aparecen más de 100 pólipos adenomatosos en el colon y recto, generalmente en la segunda década de la vida, aunque es posible un comienzo más temprano.

Clínicamente existían dos grupos dentro de esta enfermedad con un número y densidad diferente de pólipos, si existen más de 100 se denominaba clásica y cuando el número de pólipos era entre 20-100 hablábamos de PAF atenuada. Hoy en día se han identificado patrones de herencia y mutaciones en genes diferentes que pueden llegar a explicar en parte este diferente comportamiento clínico.

La PAF clásica presenta un patrón de herencia autosómica dominante, y su penetrancia es superior al 95% ¹. El responsable es el gen *APC* (*Adenomatous Poliposis Colí*) situado en el cromosoma 5 (5q21)². La mutación genética de este gen conduce a una mucosa hiperproliferativa en todo el tracto intestinal. Se estima que es responsable del 1-2% de todos los casos de cáncer colorrectal, por lo que representa el segundo síndrome más frecuente de predisposición hereditaria a esta neoplasia ³⁻⁵.

La PAF atenuada presenta en un 30% de los casos un patrón de herencia autosómica recesiva. Son estos casos los que se denominan PAF asociada al gen *MUTYH*. Los pacientes con PAF atenuada no suelen tener hipertrofia retiniana ni tumores desmoides.

Historia natural de la enfermedad

La PAF se caracteriza por la presencia de un número rápidamente creciente (cientos a miles) de pólipos adenomatosos en el intestino grueso y, en menor medida, a lo largo de otras regiones del tracto gastrointestinal. Suelen aparecer a finales de la primera década de la vida o a inicios de la segunda, son clínicamente sintomáticos en la tercera y degeneran en cáncer colorrectal a partir de los 30 años en prácticamente el 100% de los casos no tratados (edad media 39 años).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico clínico

En este apartado presentamos brevemente diferentes criterios para el diagnóstico de la enfermedad:

FAP CLASICA: más de 100 pólipos adenomatosos

ATENUADA: más dificultoso. Emplear diferentes criterios:

Nielsen et al:

- 2 familiares con adenomas en número 10-99 por encima de los 30 años.
- 1 paciente con adenomas en número 10-99 por encima de los 30 años y un familiar de primer grado con cáncer colorectal con pocos adenomas.

Knudsen et al:

- Patrón de herencia autosómico dominante.
- Entre 3-99 adenomas a los 20 años o más.

Por otra parte, también es importante reconocer las manifestaciones extracolónicas porque pueden aparecer antes que la manifestación colónica, especialmente en las formas atenuadas de poliposis. Su frecuencia de aparición es heterogénea y variable, incluso dentro de una misma familia. Las lesiones que pueden acompañar a la PAF son:

- Osteomas (mandíbula y cráneo)
- Anomalías dentales (dientes supernumerarios)
- Quistes epidérmicos y fibromas
- Tumores desmoides
- Lesiones gastroduodenales:
 - hamartomas, pólipos, adenomas o carcinomas gástricos (riesgo ~0.5%)
 - adenomas duodenales, carcinoma duodenal y periampular
 - adenocarcinoma pancreático (riesgo ~2%)
 - tumores de intestino delgado (adenomas, pólipos linfoides, carcinoma)
- Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR).
- Tumores hepato biliarios (hepatoblastoma infantil, riesgo ~1.6%)
- Tumores del tiroides (carcinoma papilar de tiroides, riesgo ~2%)
- Tumores del SNC (meduloblastoma, riesgo <1%)
- Adenoma corticoadrenal

Los tumores desmoides se desarrollan en el 10% de los pacientes. Son lesiones fibrosas agresivas localmente, de crecimiento lento, que se originan en los tejidos músculo-aponeuróticos, causando síntomas por invasión local. La mayoría de los tumores desmoides en pacientes con PAF se localizan en el mesenterio del intestino delgado, el retroperitoneo o en la pared abdominal (músculos rectos abdominales) y en las cicatrices. Su tratamiento es complejo dada la tendencia a recidivar después de la exéresis quirúrgica. Su crecimiento se estimula por el embarazo o la toma de anticonceptivos orales. A menudo producen una oclusión intestinal secundaria a una fibromatosis extensa del mesenterio. Son la primera causa de morbi-mortalidad en los pacientes sometidos a colectomía profiláctica.

Los adenomas del intestino delgado se localizan sobre todo en la segunda y tercera porción duodenal (50-90% de los individuos) y tienen un potencial maligno del 4-12%, especialmente los de la región periampular. Suponen la segunda causa de muerte en los pacientes con PAF colectomizados.

Los pólipos gástricos suelen aparecer en las glándulas fúndicas. Se presentan en un 50% de los individuos con PAF y su carácter es benigno.

La hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina es una lesión congénita (o bien aparece poco después de nacer) que puede detectarse antes de la aparición de los pólipos. Es generalmente múltiple o bilateral. Antes de que aparecieran las pruebas genéticas, el examen del fondo de ojo se consideraba el indicador más fiable de PAF.

Variantes clínicas:

- La **forma clásica** de PAF se define por la presencia de más de 100 pólipos distribuidos por todo el colon y por su aparición a edades tempranas. Sin embargo, se han descrito diferentes variantes fenotípicas.
- La **PAF atenuada** se caracteriza por un número menor de pólipos (<100), aparición más tardía (tercera o cuarta década) y localización proximal (predominio en el colon derecho).
- El **Síndrome de Gardner** es la PAF que se acompaña de manifestaciones extracolónicas como los osteomas, tumores desmoides, quistes epidérmicos y anomalías dentales.

Cuando la PAF se acompaña de tumores del sistema nervioso central (especialmente meduloblastomas) se conoce como Síndrome de Turcot. Sin embargo, este síndrome no es exclusivo de pacientes con mutaciones del gen *APC*. También se han descrito tumores del SNC (generalmente glioblastomas) en pacientes con cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP).

Criterios para remitir a la UCGC

El diagnóstico y consejo genético de la PAF se debe ofrecer a:

- Todas las personas con riesgo aumentado de PAF debido a su historia familiar. Si se conoce la mutación del *APC* en un individuo, es posible identificar entre los familiares a portadores y no portadores mediante la realización de la prueba.
- Cuando existe un diagnóstico clínico de PAF (exploración colonoscópica), independientemente de la historia familiar:
 - PAF clásica: tras identificar 100 pólipos o más en un individuo.
 - PAF atenuada: aquellos individuos con múltiples adenomas aunque menos de 100 (en forma de lesiones planas más que pólipos).

Diagnóstico genético

Como hemos nombrado anteriormente la PAF es una enfermedad hereditaria infrecuente que se caracteriza por la aparición de numerosos pólipos adenomatosos gastrointestinales y por el desarrollo de cáncer colorrectal en prácticamente el 100% de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado. Hoy en día se han identificado patrones de herencia y mutaciones en genes diferentes que nos podrían explicar en parte este diferente comportamiento clínico ⁵.

En 1990 se clonó el gen *APC*, localizado en el cromosoma 5q21, de herencia autosómica dominante. Hasta un 30% de los casos están asociados a mutaciones *de novo*; esto significa que la mutación germinal se originó en el esperma u óvulo de un individuo no afectado y se transmitió a su descendencia. Por tanto, aproximadamente un tercio de los individuos afectados no tendrán historia familiar de la enfermedad.

Las mutaciones del gen *APC* se identifican en aproximadamente un 80% de todas las familias con PAF ⁶⁻⁸. Sin embargo, aunque no se logre identificar una mutación en un individuo con diagnóstico clínico de poliposis colónica, no debería modificarse el diagnóstico ni las recomendaciones de seguimiento y tratamiento.

La PAF atenuada presenta en un 30% de los casos un patrón de herencia autonómica recesiva. Son estos casos los que se denominan PAF asociada al gen *MUTYH*. Los pacientes con PAF atenuada no suelen tener hipertrofia retiniana ni tumores desmoides, presentan pólipos gástricos y adenomas duodenales.

Actualmente se discute la clasificación de la PAF clásica asociada únicamente a mutaciones en el gen *APC* y PAF atenuada asociada sólo a herencia recesiva asociada a mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* ya que cada vez se van observando aparentes PAF atenuadas con mutaciones en el gen *APC* y PAF clásicas con mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH*. Se han observado mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* en aproximadamente un 26-29% de los pacientes con 10-100 pólipos y en un 7-29% de los pacientes con 100 a 1.000 pólipos^{9,10}. Estas evidencias nos demuestran la necesidad del estudio de ambos genes en todos los casos de Poliposis Adenomatosa Familiar.

Estudios de mutaciones en los genes *APC* y *MUTYH*

El gen *APC* está localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21), contiene 15 exones y codifica para una proteína de 2843 aminoácidos (MIM# 175100). El tipo de herencia ligado al mismo es del tipo autosómica dominante. Funciona como un gen supresor de tumores y está implicado en los mecanismos de adhesión celular. Al tratarse de un gen supresor, a nivel celular, es preciso que se adquiriera una segunda mutación en el otro alelo para que haya una pérdida completa de la función del gen y se origine un tumor colorrectal. El 95% de las mutaciones condicionan la aparición de una proteína truncada con función anormal (mutaciones deletéreas)¹¹.

Hasta un 30% de los casos están asociados a mutaciones de *novo*; esto significa que la mutación germinal se originó en el espermatozoides u óvulo de un individuo no afectado y se transmitió a su descendencia. Por tanto, aproximadamente un tercio de los individuos afectados no tendrán historia familiar de la enfermedad.

El gen *MUTYH* está localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p34.3-1p32.1), contiene 16 exones y codifica para una proteína de 535 aminoácidos (MIM# 608456; MIM# 604933). Causa PAF a través de un patrón de herencia autosómica recesiva. Actualmente aún no existe mucha información que nos permita realizar una correlación genotipo-fenotipo relacionadas con las variantes del gen *MUTYH*.

Las mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* se han identificado sobre todo en familias diagnosticadas de PAF atenuada, aunque también se han detectado en familias con PAF clásica. En el caso con formas de PAF atenuada puede llegar a explicar hasta una tercera parte de las mismas ⁸⁻¹⁰.

El espectro mutacional descrito para el gen *MUTYH* es ciertamente característico ya que existen 2 mutaciones (Y165C y G382D) que representan aproximadamente el 80% de todas las variantes descritas en la población caucásica. Esta peculiaridad facilita el abordaje del estudio del mismo ^{5,8-10,12}.

Las mutaciones encontradas en estos genes son, en su mayoría, pequeñas inserciones, deleciones o cambios de nucleótidos. No obstante, en diferentes publicaciones también se ha descrito la presencia de grandes reordenamientos (deleciones, inserciones, duplicaciones) en un 10-20% de los casos ¹³⁻¹⁶.

Los estudios de las pequeñas mutaciones en el gen *APC* requieren la amplificación por PCR del ADN extraído de los leucocitos de la totalidad de las zonas codificantes y de las zonas adyacentes colindantes de este gen. El gran tamaño del gen *APC* hace que se efectúe un cribado previo de los productos de PCR al objeto de localizar las posibles variaciones genéticas. El procedimiento seguido se basa en el método de SSCP/Heterodúplex que consiste en efectuar una electroforesis de ácidos nucleicos desnaturalizados en geles sensibles a los cambios de conformación que detectan variaciones en la motilidad electroforetica debidos a la presencia de pequeñas variaciones genéticas (inserciones, deleciones de pocos nucleótidos o cambios en un único nucleótido). Las mutaciones u otras variaciones genéticas detectadas se identifican mediante la secuenciación de estos productos de PCR. En los casos en los que no se detecten mutaciones del gen *APC* con el método anterior, se procede al estudio de grandes reordenamientos mediante el procedimiento de MLPA, que en los casos positivos deberán confirmarse mediante RT-PCR ¹⁷⁻¹⁹.

En el caso del gen *MUTYH* sólo se amplifican de los exones 7 y 13 así como las zonas adyacentes de los mismos en donde recaen las mutaciones, particularmente las Y165C y G382D ^{5,8-10,12}, que representan el 80% de las mutaciones en la población caucásica. El análisis de mutaciones del gen *MUTYH* se estudia mediante la secuenciación directa de los fragmentos de PCR que permite detectar y caracterizar las mutaciones existentes. La identificación de mutaciones e informe de resultados se hace según se indica en el algoritmo 5.

MANEJO CLÍNICO DE LA PAF

Una estrategia eficaz para los pacientes con PAF incluye una vigilancia periódica del colon, seguida de una colectomía o proctocolectomía profilácticas cuando se detectan los pólipos.²⁰⁻²¹

Cirugía reductora de riesgo

El tratamiento del paciente con PAF debe ir dirigido a evitar las causas más frecuentes de morbimortalidad: cáncer colorrectal, cáncer duodenal y tumores desmoides.

Colectomía profiláctica: La afectación colónica debe tratarse mediante cirugía. El momento de su realización y el tipo de cirugía son controvertidos. En general, se acepta que la colectomía puede realizarse con seguridad una vez transcurrida la pubertad y sólo debe hacerse antes en los casos en que el tamaño y la histología de los pólipos lo aconsejen. El momento para plantear la colectomía es cuando no se puede asegurar un adecuado control endoscópico de los pólipos (número importante mayores de 5 mm o adenomas con alto grado de displasia)²² (NE 4/C).

Existen dos técnicas para tratar los pacientes diagnosticados de PAF:

- **Colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal:** La colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal es técnicamente sencilla, con una mortalidad casi nula y morbilidad baja. Los resultados funcionales son excelentes en prácticamente todos los pacientes, y no existe riesgo de disfunción sexual o urinaria. El principal inconveniente es que, al conservar mucosa rectal, persiste el riesgo de carcinoma (13-59% a los 25 años según las series)¹⁷ (NE 4/C).

- **Proctocolectomía con preservación de esfínteres y reservorio ileoanal:** Técnica más compleja, con riesgo de afectar la fertilidad.

En un reciente metanálisis se han comparado los resultados de ambas en relación a la calidad de vida²².

- El control de esfínteres es mejor en los pacientes tratados con anastomosis ileorrectal. La urgencia fecal es superior también en este grupo.
- La función sexual, restricciones dietéticas o complicaciones postoperatorias no fueron diferentes entre ambos grupos.
- El cáncer rectal apareció sólo en el grupo tratado con anastomosis ileorrectal.

- Por lo anterior debe reservarse la técnica de reservorio ileoanal para las situaciones de afectación rectal importante (más de 15-20 adenomas).
- La afectación sobre la capacidad reproductiva en mujeres es mayor tras una intervención tipo reservorio ileoanal. En mujeres con deseos reproductivos este factor debe tenerse en cuenta para seleccionar un tipo u otro de técnica.

Seguimiento

El seguimiento clínico debe ofrecerse a los pacientes con PAF y mutación detectada así como a familiares a riesgo en los que no ha sido posible detectar la mutación. Aunque la colectomía reduce la mortalidad, el seguimiento de la mucosa rectal restante y de las manifestaciones extracolónicas es necesario. Distinguiremos varias situaciones de riesgo:

Familiares en riesgo de PAF: (Individuos en situación de riesgo en los que no ha sido posible conocer si son portadores de mutación en el gen *APC*). Se debe iniciar el programa de cribado entre los 10-15 años de edad ²³ (NE3b/B).

PRUEBAS BASALES Y QUE NO SE REPITEN:

- Diagnóstico genético. Una vez realizado no hace falta repetirlo
- Estudio basal de fondo de ojo. Si no se demuestran lesiones y no hay posibilidad de diagnóstico genético, la retinoscopia debe repetirse cada 2-3 años
- Ortopantomografía basal, que no hace falta repetirla

SEGUIMIENTO ENDOSCOPICO:

- Sigmoidoscopia flexible. Se iniciará a la edad referida, se repetirá cada dos años hasta los 40 años, posteriormente cada 3-5 años hasta los 50 años y posteriormente puede suspenderse la vigilancia, según se recoge en la oncoguía del cáncer colorrectal de la Comunitat Valenciana) ²³.
- Si en algún momento se detectan pólipos, se realizará una colonoscopia total y el seguimiento y tratamiento pasarán a ser los de un paciente afecto.

Enfermos diagnosticados de PAF de novo (individuos asintomáticos con un resultado del test genético positivo, es decir, portadores de una alteración patogénica en el gen *APC*). Se debe iniciar el programa de cribado entre los 10-15 años de edad ¹⁹ (NE 3b/B).

PRUEBAS BASALES Y QUE NO SE REPITEN:

- Diagnóstico genético. Una vez realizado no hace falta repetirlo
- Estudio basal de fondo de ojo.
- Ortopantomografía basal.

SEGUIMIENTO ENDOSCOPICO:

- Sigmoidoscopia flexible bienal comenzando a los 10-15 años. En el momento en que se identifiquen pólipos adenomatosos se realizarán colonoscopias anuales hasta el momento de la cirugía ²¹ (NE 3b/B).

Familias con poliposis atenuada: Se recomienda un protocolo de vigilancia diferente, ya que la edad media de desarrollo de cáncer está alrededor de los 55 años y nunca se observan por debajo de los 20 años. Se recomienda inicio de la vigilancia a los 18-20 años. Debido a la predilección del colon derecho por los pólipos se debe iniciar con colonoscopia. Se presenta un resumen en la tabla 1 ²¹ (NE 3b/B).

Tabla 1: Protocolos de vigilancia en familias con PAF clásica y atenuada

	TIPO PRUEBA	LIMITE INFERIOR INICIO	INTERVALO
PAF CLÁSICA	SIGMOIDOSCOPIA	10-15 AÑOS	2 AÑOS
PAF ATENUADA	COLONOSCOPIA	18-20 AÑOS	2 AÑOS

Pacientes afectos de PAF y sometidos a colectomía profiláctica con anastomosis ileorrectal o reservorio ileoanal:

- Si se ha realizado una colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal, rectoscopia cada 6-12 meses, según los hallazgos. En casos seleccionados puede ofrecerse el tratamiento con sulindac o celecoxib para reducir el número de pólipos, aunque ello no permite obviar el cribado.
- Si se ha realizado una colectomía total con reservorio ileoanal, ileoscopia cada 1-3 años en función de que exista transformación adenomatosa ²¹ (NE 3b/B).

Situaciones extracolónicas

Vigilancia y manejo del tracto gastrointestinal superior.

Los adenomas duodenales se detectan entre el 50% y el 90% de los casos. Se suele catalogar su severidad mediante la clasificación de Spigelman:

CRITERIO	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
NUMERO POLIPOS	1-4	5-20	>20
TAMAÑO EN MM	1-4	5-10	>10
HISTOLOGIA	TUBULAR	TUBULOVELLOSO	VELLOSO
DISPLASIA	MEDIA	MODERADA	SEVERA

ESTADIO 0: 0 puntos ESTADIO 1: 1-4 puntos ESTADIO 2: 5-6 puntos ESTADIO 3: 7-8 puntos
ESTADIO 4: 9-12 puntos

El riesgo de cáncer duodenal en pacientes con PAF está alrededor del 5% del total de pacientes este se eleva hasta un 36% en los pacientes con Spigelman III-IV. Esta clasificación orienta la frecuencia de controles endoscópicos y la terapéutica posterior.

ESTADIO DE SPIGELMAN	INTERVALO VIGILANCIA
0/I	5 AÑOS
II	3 AÑOS
III	1-2 AÑOS
IV	CONSIDERAR CIRUGIA

En los grupos descritos en el apartado 2, la gastroduodenoscopia y endoscopia de la ampolla de Vater deben realizarse a partir de los 25-30 años. Se recomienda tomar biopsias a ciegas de la ampolla de Vater para descartar cambios adenomatosos.

El tratamiento de los pólipos gastroduodenales varía según su localización. Los fúndicos, una vez confirmado su carácter hiperplásico, no necesitan tratamiento. En el duodeno, las características de los pólipos y las peculiaridades anatómicas de la víscera en la que asientan dificultan cualquier tratamiento, ya que puede dar lugar a complicaciones como perforación, hemorragia, colangitis o pancreatitis.

Para los pólipos aislados, la polipectomía endoscópica es la mejor opción, el seguimiento endoscópico exclusivo es una opción adecuada en los estadios de Spigelman I-II.

Cuando la afectación duodenal es grave (Spigelman III-IV) se plantean varias opciones:

- Polipectomía endoscópica de los más grandes (>1cm) o de los que presentan displasia grave.
- En caso de no ser posible el control endoscópico, el tratamiento recomendado es el quirúrgico: duodenotomía con polipectomía o ampulectomía e incluso duodenopancreatectomía cefálica con preservación del píloro y anastomosis pancreato-gástrica. El tratamiento de los pólipos ampulares es difícil ya que la polipectomía está dificultada por la existencia del orificio de la papila ²¹ (NE 4/C).

Manejo de tumores desmoides

Entre un 10-15% de los pacientes con PAF desarrollaran tumores desmoides, existen ciertos factores de riesgo: cirugía abdominal, historia familiar de desmoides o mutación en el codon 1444, la localización predominante es la pared abdominal o intraabdominales. Ante la sospecha de tumores desmoides, se aconseja su estudio mediante TAC o RM para correcta estadificación y valoración terapéutica.

Las opciones terapéuticas son múltiples aunque de escasa eficacia, AINES y antiestrógenos, quimioterapia, cirugía y radioterapia. No hay datos que comparen estos tratamientos y no existen estudios randomizados que aclaren cuál es la mejor terapia.

Los tumores desmoides deben tratarse en primer lugar con AINES asociados a Tamoxifeno. Sulindac 300 mg en combinación con tamoxifeno (40-120 mg) (NE 3b/B). Ante la progresión con estos tratamientos puede emplearse la quimioterapia con DTIC, metotrexate o vinblastina o emplear radioterapia. El tratamiento quirúrgico de los tumores abdominales o de pared abdomen es controvertido y debe reservarse a los que puedan causar complicaciones (obstrucción, isquemia intestinal) ²¹ (NE 3b/B).

Quimioprevención de la PAF

El sulindac demostró la reducción del número de adenomas colorrectales en más de un 50% tanto en colon como en los segmentos rectales remanentes postcirugía. Este fármaco no previene el desarrollo de adenomas en la PAF. El celecoxib demostró una reducción del 28% en el número de adenomas colorrectales y duodenales; los problemas cardiovasculares derivados de su uso han impedido un mayor desarrollo clínico de este fármaco.

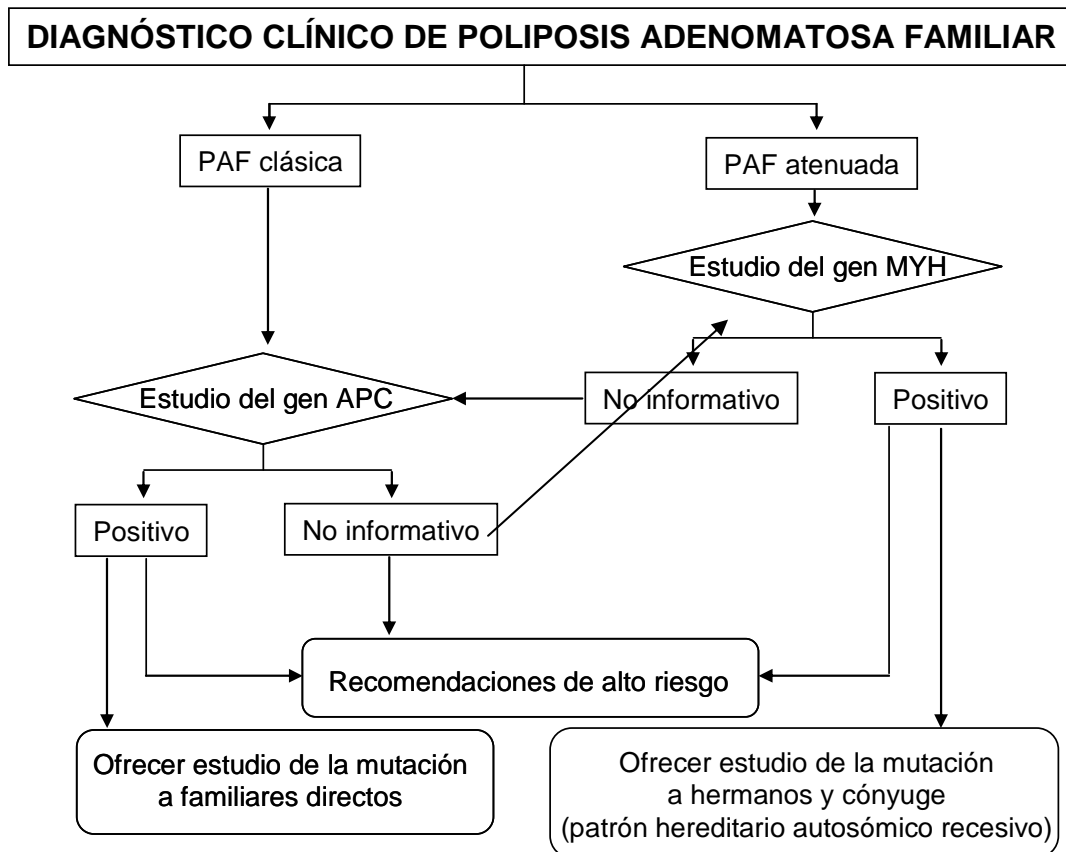
Estos fármacos tienen pues un papel como terapia adyuvante a la cirugía y junto a una correcta vigilancia endoscópica en pacientes con pólipos residuales. Nunca es una alternativa a la cirugía. Deben emplearse sólo en pacientes seleccionados y sin patología cardiovascular destacable ²¹ (NE 4/C).

Protocolo de prevención-intervención en la poliposis asociada al gen *MUTYH*

Parece adecuado comenzar la vigilancia a la misma edad que en la PAF atenuada (18-20 años). ²¹ (NE/3b/B).

La técnica quirúrgica a realizar en estos pacientes debe ser la colectomía con anastomosis ileorrectal, debe reservarse la realización de proctocolectomía con reservorio ileoanal sólo en los casos de afectación rectal severa.

Algoritmo 5: Diagnóstico genético y seguimiento de la Poliposis adenomatosa de colon familiar



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat.* 1994;3(2):121-5.
2. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. AUBurt RW, DiSario JA, Cannon-Albright LSO. *Annu Rev Med.* 1995;46:371.
3. Cross I, Delhanty J, Chapman P, Bowles LV, Griffin D, Wolstenholme J, Bradburn M, Brown J, Wood C, Gunn A, et al. An intrachromosomal insertion causing 5q22 deletion and familial adenomatous polyposis coli in two generations. *J Med Genet.* 1992 Mar;29(3):175-9.
4. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1993 Dec 30;329(27):1982-7.
5. Van der Luijt RB, Khan PM, Vasen HF, Tops CM, van Leeuwen-Cornelisse IS, Wijnen JT, van der Klift HM, Plug RJ, Griffioen G, Fodde R. Molecular analysis of the APC gene in 105 Dutch kindreds with familial adenomatous polyposis: 67 germline mutations identified by DGGE, PTT, and southern analysis. *Hum Mutat.* 1997;9(1):7-16.
6. Large deletions of the APC gene in 15% of mutation-negative patients with classical polyposis (FAP): a Belgian study. Michils G, Tejpar S, Thoelen R, van Cutsem E, Vermeesch JR, Fryns JP, Legius E, Matthijs GH. *Hum Mutat.* 2005;25(2):125.
7. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL, Zhang J, Luz J, Rowan AJ, Spain SL, Thirlwell C, Howarth KM, Jaeger EE, Robinson J, Volikos E, Silver A, Kelly G, Aretz S, Frayling I, Hutter P, Dunlop M, Guenther T, Neale K, Phillips R, Heinemann K, Tomlinson IP. *Gut.* 2006;55(10):1440.
8. Genotype-phenotype correlation between position of constitutional APC gene mutation and CHRPE expression in familial adenomatous polyposis. Wallis YL, Macdonald F, Hultén M, Morton JE, McKeown CM, Neoptolemos JP, Keighley M, Morton DG. *Hum Genet.* 1994;94(5):543.
9. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, Breuning MH, Wijnen JT, Tops CM, Vasen HF. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet.* 2007 May;71(5):427-33.
10. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, Vogelstein B, Kinzler KW. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature.* 1992 Sep 17;359(6392):235-7.
11. Hutter P, Rey-Berthod C, Chappuis PO, Couturier A, Membrez V, Murphy A, Joris F, Schorderet DF, Delozier-Blanchet C, Soravia C. Molecular and clinical characteristics in 32 families affected with familial adenomatous polyposis. *Hum Mutat.* 2001 Dec;18(6):550.
12. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med.* 2003 Feb 27;348(9):791-9.
13. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, Viel A, Fornasarig M, Arrigoni A, Gentile M, Ponz de Leon M, Anselmi L, Mareni C, Bruzzi P, Varesco L.

- Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer*. 2004 May 1;109(5):680-4.
14. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, Weiss MM, Wagner A, van der Klift H, Kloosterman S, Houwing-Duistermaat JJ, Aalfs CM, Ausems MG, Bröcker-Vriends AH, Gomez Garcia EB, Hoogerbrugge N, Menko FH, Sijmons RH, Verhoef S, Kuipers EJ, Morreau H, Breuning MH, Tops CM, Wijnen JT, Vasen HF, Fodde R, Hes FJ. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet*. 2005 Sep;42(9):e54.
 15. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet*. 2001 Apr;10(7):721-33. Review.
 16. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, Hodges AK, Davies DR, David SS, Sampson JR, Cheadle JP. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002 Feb;30(2):227-32.
 17. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Pagenstecher C, Mangold E, Caspari R, Propping P, Friedl W. Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis. *J Med Genet*. 2005 Feb;42(2):185-92.
 18. Michils G, Tejpar S, Thoelen R, van Cutsem E, Vermeesch JR, Fryns JP, Legius E, Matthijs G. Large deletions of the APC gene in 15% of mutation-negative patients with classical polyposis (FAP): a Belgian study. *Hum Mutat*. 2005 Feb;25(2):125-34.
 19. Bunyan DJ, Eccles DM, Sillibourne J, Wilkins E, Thomas NS, Shea-Simonds J, Duncan PJ, Curtis CE, Robinson DO, Harvey JF, Cross NC. Dosage analysis of cancer predisposition genes by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Br J Cancer*. 2004 Sep 13;91(6):1155-9.
 20. Renkonen ET, Nieminen P, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, Järvelä I, Arte S, Järvinen HJ, Peltomäki P. Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-negative by conventional methods are genetically heterogeneous. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5651-9.
 21. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Møller P, Myrthøi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. *Gut*. 2008;57(5):704.
 22. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J, Phillips RK, Tekkis PP. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ilealpouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2006 Apr;93(4):407-17.
 23. *Oncoguía del cáncer colorrectal de la Comunitat Valenciana*. Edita: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat ISBN: 978-482-4756-9. Primera edició, 2007.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2 Y CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Diversos tipos de mutaciones del oncogén **RET** causan tres síndromes autosómicos dominantes: la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2A (MEN 2A), la MEN 2B y el Carcinoma Medular de Tiroides Familiar (CMTF). Las manifestaciones de **MEN-2A** (MIM# 171400) incluyen el carcinoma medular de tiroides (CMT), el hiperparatiroidismo y el feocromocitoma. Los pacientes con un síndrome **MEN-2B** (MIM#162300) presentan CMT y feocromocitoma, y también pueden sufrir anomalías en el desarrollo. Los pacientes con un **CMTF** (MIM#155240) presentan CMT sin manifestaciones extratiroides. En alrededor del 50% de los casos de MEN 2B no hay antecedentes familiares, tratándose de mutaciones *de novo* en línea germinal. Por otro lado, hay un 12% de familias con CMTF en las que no puede detectarse ninguna mutación del **RET**.

Resumen de los diferentes síndromes

MEN 2A: Carcinoma medular tiroides, feocromocitoma, hiperparatiroidismo primario

MEN 2B: Carcinoma medular tiroides, feocromocitoma, hábito marfanoide, neurinomas mucosos.

CARCINOMA MEDULAR TIROIDES FAMILIAR (CMTF): sólo carcinoma medular.

Criterios clínicos-biológicos: CMTF.

- Mutación relacionada sólo con CMT.
- Al menos 10 individuos en el árbol familiar.
- Al menos 3 casos de CMT en la familia.

Existe indicación para el estudio mediante secuenciación directa del oncogén **RET** ante distintos supuestos: Nivel de evidencia/grado recomendación: 4C

1. Caso único de carcinoma medular de tiroides en una familia diagnosticado por debajo de los 70 años.
2. Carcinoma Medular de Tiroides en edad temprana (<50 años), multifocales o bilaterales.
3. Feocromocitoma en edad temprana o bilateral.
4. Asociación en un mismo paciente de CMT y feocromocitoma o con otras características del MEN: hiperplasia paratiroidea, neurofibromas bucales, hábito marfanoide, etc.
5. Asociación en miembros de la misma familia de cualquiera de las neoplasias antedichas.

Una vez identificada una mutación específica del *RET* asociada a un síndrome MEN 2 en una familia, todos los familiares de primer grado son candidatos a las pruebas para detectar la misma mutación.

Un 75% de los CMT serán esporádicos y solo el 25% se relacionaran con mutaciones en el gen *RET*. De cualquier manera la penetrancia del carcinoma medular en este síndrome es del 100% existiendo mayor variabilidad entre las otras manifestaciones, en el MEN2A y el 2B la penetrancia de feocromocitoma es cercana al 40% y en un 30% de los casos serán bilaterales.

La edad de diagnóstico de CMT en el MEN2A es alrededor de los 30 años de edad, siendo más precoz en el 2B.

Se recomienda la **tiroidectomía profiláctica** en la infancia en todos los portadores de mutaciones del *RET*: antes de los 5 años para el MEN 2A, antes de los 6 meses de vida para el MEN 2B, y más tardíamente para los CMTF ¹. Posteriormente se les recomienda una vigilancia bioquímica para detectar la posible aparición de un feocromocitoma o un hiperparatiroidismo y exploraciones de imagen (TAC abdominal). En los familiares en los que se comprueba que no son portadores de la mutación familiar, no es necesaria ninguna otra evaluación.

Existen diferentes recomendaciones de edad de la tiroidectomía según las mutaciones detectadas, en la tabla de abajo se presenta un resumen de las mismas.

Edades de valoración de la tiroidectomía profiláctica según la mutación detectada.

Nivel de evidencia/Grado de recomendación	Genotipo RET (Mutación en codón)	Recomendaciones
5 D	883,918,804	Antes del primer año de edad
4 C	634	Entre los dos y los cuatro años
2b B	609,611,618,620,630,804	Antes de los seis años de edad
1c A	533,649,666,768,790,791, 804,891, 912	Antes de los 10 años o tras una prueba de estimulación anormal

La vigilancia en los pacientes positivos también presenta diferentes matices según la mutación detectada (NE 4/C):

Carcinoma Carcinoma Medular de Tiroides (CMT)

Antes y después de la Tiroidectomía total. Ecografía cervical anual.
Calcitonina sérica y CEA basal; si están elevados previamente al menos bienal.

Feocromocitoma

Codones: 634, 918	Desde los 5 años de edad y al menos una vez al año: metanefrinas en suero o en orina de 24 horas.
Codones:533,609,611,618,620,630,633, 666,768,790,791,804,891	Desde los 10 años de edad bienal: metanefrinas en suero o en orina de 24 horas.

Hiperparatiroidismo

Codón 634	Calcio sérico y PTH anual
Codones 609,611,618,620,790,791	Desde los 10 años bienal
Codones 768,804,891	Hiperparatiroidismo infrecuente.
Codones 883,918,922 (MEN2B)	Hiperparatiroidismo no es una característica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Isil Halac, MD; Donal Zimmerman, MD: " Thyroid Nodules and Cancers in Children" *Endocrinol Metab Clin N Am* 34 (2005): 725-44
2. Lips C. Approach to therapy in multiple endocrine neoplasia type 2. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2012.
3. Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005; 257:50.
4. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005; 353:1105.
5. Machens A, Dralle H. Genotype-Phenotype Based Surgical Concept of Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 2007; 31:957
6. Clark OH, Ajani J, Benson AB, 3rd, et al. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4:102.
7. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19:565.
8. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*. 2013;18(10):1093-100.
9. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, Williams GR. 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013 Jan;1(4):216-31.
10. Grubbs EG, Waguespack SG, Rich TA, Xing Y, Ying AK, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Do the recent American Thyroid Association (ATA) Guidelines accurately guide the timing of prophylactic thyroidectomy in MEN2A? *Surgery*. 2010 Dec;148(6):1302-9; discussion 1309-10.
11. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Aug 23;7(10):596-607.
12. Shepet K, Alhefdhi A, Lai N, Mazeh H, Sippel R, Chen H. Hereditary medullary thyroid cancer: age-appropriate thyroidectomy improves disease-free survival. *Ann Surg Oncol*. 2013 May;20(5):1451-5.
13. Romei C, Mariotti S, Fugazzola L, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2): results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:301.
14. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview. *Genet Med* 2011; 13:755.
15. Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer* 2010; 9:449 Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3058.
16. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658.
17. Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322:2.

18. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19:565.

SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

Síndrome familiar de predisposición a diversos tipos de neoplasias, siendo las más características el angioma/hemangioblastoma de retina, el hemangioblastoma cerebeloso y el carcinoma renal ². Un subgrupo de familias con el Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL tipo 2) presenta también un aumento del riesgo de feocromocitoma ^{3,4}. Se estima que este síndrome presenta una incidencia en torno a 1:40000 nacidos vivos, pero hay que considerar que existe además, indicación de estudio genético en distintos casos adicionales que no presentarán la enfermedad.

Se dividen en dos grupos según presencia/ausencia de feocromocitoma

Tipo 1: familias con escasa aparición de feocromocitomas.

Tipo 2: familias con elevado número de feocromocitomas

2A: bajo número de carcinomas renales

2B: elevado número de carcinomas renales

2C: solo feocromocitomas, no hay hemangioblastomas ni carcinomas renales

Las indicaciones de estudio genético son la sospecha clínica del Síndrome:

- 1) Hemangioblastoma del sistema nervioso central junto a angioma/hemangioblastoma de retina.
- 2) Hemangioblastoma del sistema nervioso central o angioma/hemangioblastoma de retina junto a alguna de las siguientes
 - a. quistes renales, pancreáticos o hepáticos
 - b. feocromocitoma
 - c. cáncer renal
- 3) Historia familiar junto a uno de los siguientes:
 - a. Hemangioblastoma del sistema nervioso central
 - b. Angioma/hemangioblastoma de retina
 - c. quistes renales, pancreáticos o hepáticos
 - d. feocromocitoma
 - e. cáncer renal

En caso de aparición de hemangioblastomas del sistema nervioso central o de retina, que son los tumores más característicos sin otros criterios, puede valorarse el estudio genético para descartar mutaciones, dada la gravedad de esta enfermedad.

En los casos de adultos ya diagnosticados, se debe hacer el estudio de la mutación en los hijos y empezar el seguimiento precoz de los niños positivos. También hay que descartar la mutación en todos los niños con feocromocitoma, aunque no tenga antecedentes familiares ^{5,6}

El Síndrome de Von Hippel-Lindau es causado por mutaciones en el *VHL*, situado en el cromosoma 3p25.5. El estudio completo implica la extracción de DNA, la realización de al menos 6 reacciones de secuenciación y el estudio de deleciones (mediante PCR cuantitativa y/o Southern blot). Para estos pacientes se recomiendan complejas pautas de vigilancia ⁷.

Las medidas de vigilancia de este síndrome son complejas, el régimen de vigilancia clásico es el régimen de Cambridge, aunque en la actualidad existen recomendaciones de vigilancia más actualizadas y que incorporan nuevas técnicas de imagen:

REGIMEN DE CAMBRIDGE:

- Examen físico, catecolaminas en orina de 24 horas y citología urinaria anual.
- Examen oftalmológico anual hasta los 60 años.
- Angiografía ocular hasta los 60 años.
- Ecografía renal anual.
- TAC abdominal trienal desde los 20 años hasta los 65 años.
- En niños se realiza: exploración física, eco abdominal, catecolaminas en orina y fondo de ojo anuales hasta los 16 años. A partir de esa edad, añadir también RM cerebral anual y posteriormente quinquenal hasta los 60 años.

RECOMENDACIONES DE LA VHL Alliance: Nivel de evidencia/grado recomendación 5D

Entre el año y los 4 años de edad

Anualmente

- Examen de la retina por un oftalmólogo con experiencia en esta enfermedad.
- Examen físico pediátrico que incluya síntomas neurológicos, nistagmus, estrabismo, alteraciones pupilares, visión, tensión arterial, audición.

Entre los 5 y los 15 años de edad

Anualmente

- Examen de la retina por un oftalmólogo con experiencia en esta enfermedad.
- Examen físico pediátrico que incluya síntomas neurológicos, nistagmus, estrabismo, alteraciones pupilares, visión, tensión arterial, audición.
- Test para metanefrinas en orina de 24 horas o en suero.
- Ecografía abdominal anual desde los 8 años. RMN o TAC solo si hay alteraciones bioquímicas.

Cada dos /tres años

- Audiometría completa por un especialista en audiología, si hay pérdida auditiva, tinnitus o vértigo debe hacerse anualmente.
- Una RMN basal del SNC entre los 8-14 años

Desde los 16 años de edad

Anualmente

- Examen de la retina por un oftalmólogo con experiencia en esta enfermedad.
- Examen físico por un médico experto en VHL.
- Test para metanefrinas en orina de 24 horas o en suero.
- Ecografía abdominal de calidad o RMN de abdomen para valorar riñón, páncreas y glándulas adrenales

Cada dos años

- Audiometría completa por un especialista en audiología.
- RMN cerebral y medular con contraste con cortes centrados en fosa posterior.
- Existe una página web en la que se puede actualizar la vigilancia que, debido a lo complejo de ésta, interesa conocer por si se quiere actualizar en casos concretos: [ALIANZA VHL: www.vhl.org/](http://www.vhl.org/)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Von Hippel-Lindau disease. An update on the clinico-pathologic and genetic aspects Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H. *Adv Anat Pathol* 2008;15(3):165-171.
2. Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *Curr Mol Med*. 2004 4(8):833-42
3. Zbar B, Kishida T, Chen F, et al. Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutat* 1996; 8:348
4. Woodward ER, Maher ER. Review Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. [*Endocr Relat Cancer*. 2006]13(2):415-25.
5. Genetic testing and tumor surveillance for children with cancer predisposition syndromes. Rao A, Rothman J, Nichols KE. *Curr Opin Pediatr*. 2008 Feb;20(1):1-7.
6. Hereditary cancer predisposition syndromes. Garber JE, Offit K. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 10;23(2):276-92.
7. Hes FJ, van der Luijt RB .Von Hippel-Lindau disease: protocols for diagnosis and periodical clinical monitoring. National Von Hippel-Lindau Disease Working Group [Ned Tijdschr Geneeskd](#). 2000 Mar 11;144(11):505-9.
8. Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition. Binderup ML, Bisgaard ML, Harbud V, Møller HU, Gimsing S, Friis-Hansen L, Hansen Tv, Bagi P, Knigge U, Kosteljanetz M, Bøgeskov L, Thomsen C, Gerdes AM, Ousager LB, Sunde L; Danish vHL Coordination Group. *Dan Med J*. 2013 Dec;60(12):B4763.

SÍNDROME DE RETINOBLASTOMA HEREDITARIO

El retinoblastoma (MIM#180200) es la neoplasia más frecuente del ojo durante la infancia, y la tercera en frecuencia en todas las edades, siguiendo al melanoma y al carcinoma metastático. Representa del 2,5 al 4% de todos los cánceres pediátricos, pero al 11% de los cánceres en el primer año de vida. La incidencia global descrita para el mismo oscila entre 1/13.500 - 1/25.000 nacidos vivos.

Se origina en las células fetales de la retina (los retinoblastos), estas células no completan su maduración hasta aproximadamente los 3 años de edad. Es durante este periodo, cuando existe mayor riesgo de eventos oncogénicos. La mayor parte de los casos bilaterales se diagnostican en los primeros 12 meses de vida, y la mayoría de los casos unilaterales antes de los 18 meses. Así que en 2/3 de los casos el tumor se diagnostica antes de los 2 años de vida, y el 95% de ellos antes de los 5 años ⁸.

Criterios de remisión para estudio Genético

Actualmente los expertos recomiendan las pruebas genéticas para los pacientes con retinoblastoma bilateral o retinoblastoma unilateral, ya que hasta un 15% de los casos unilaterales se deben a mutaciones en la línea germinal.

La mayoría de los niños adquieren la primera mutación de *novo*, sólo un 15-25% tienen una historia familiar positiva. En general, es posible estimar el riesgo de heredar la predisposición tumoral (Consejo Genético), basándose en el patrón de herencia.

Clínica

El Retinoblastoma es un tumor friable, que emerge de los fotorreceptores de la retina extendiéndose hacia la cavidad vítrea como una masa nodular. Algunas veces puede causar un desprendimiento de retina, otras veces puede necrosarse y calcificarse. Pero existe el riesgo de diseminación o siembra hacia la cámara vítrea en forma de pequeños nódulos.

La edad de presentación se correlaciona con la lateralidad, siendo más precoz los bilaterales (antes del año de edad) mientras que los unilaterales suelen aparecer a los 2 o 3 años de edad. Independientemente de la historia familiar, más del 90% de los casos neonatales son bilaterales al inicio o desarrollarán un retinoblastoma bilateral de forma asincrónica ^{8,9}.

El signo de presentación más frecuente es la leucocoria, que en algunos casos es documentada en fotografía. El segundo signo es el estrabismo, que suele correlacionarse con afectación macular. Algunos tumores avanzados localmente

pueden asociarse a glaucoma, desprendimiento de retina o siembra vítrea. El enfoque terapéutico va a depender de la extensión de la enfermedad dentro del ojo.

En algunos casos bilaterales, puede asociarse un tumor intracraneal, también llamado Retinoblastoma Trilateral (aunque suele presentarse meses después del diagnóstico del retinoblastoma). El éxito del tratamiento depende de un diagnóstico precoz, cuando el tumor es todavía intraocular, así que es muy importante que el pediatra de atención primaria realice un buen screening ¹⁰.

El enfoque terapéutico va a depender de la extensión de la enfermedad dentro del ojo (número, localización y tamaño de los tumores) o bien, en el caso de que haya enfermedad extraocular, de si ésta invade sólo sistema nervioso central o si hay enfermedad diseminada en el organismo, mediante un sistema de imagen como la Ret Cam®. Los casos localizados tienen una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 90%, a diferencia de los extraoculares en los que apenas alcanzan el 10%.

El estadiaje de Reese-Ellsworth (R-E) está aceptado como standard para el tumor intraocular, divide los ojos en 5 grupos según el tipo de lesiones, número y localización, así como la presencia o no de siembra vítrea. En aquellos casos, en los que el ojo es enucleado, se realiza estudio anatómico-patológico para conocer las características histopatológicas ¹¹. Aunque existe discusión sobre las implicaciones pronósticas, sí existe consenso en que la afectación de la coroides, la esclera o del nervio óptico, parece relacionarse más con metástasis a distancia, por lo que estos pacientes recibirán un tratamiento más agresivo ^{12,13}. Para el estadiaje extraocular existen varios sistemas, uno de los más conocidos es el del Hospital St Jude.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento del Retinoblastoma ^{8,9} debe ser curar el tumor y preservar la visión con los mínimos efectos secundarios a largo plazo. El tratamiento se basa en la enucleación, tratamiento focal, quimioterapia, placas epiesclerales y radioterapia externa.

- Enucleación:
Grandes tumores que ocupan toda la cámara vítrea, glaucoma, tumor en cámara anterior. Posteriormente, se colocarán implantes oculares para permitir el adecuado crecimiento de la órbita.
- Tratamiento focal:
Normalmente combinado con quimioterapia, debido a un efecto sinérgico. Existen varias modalidades:

Fotocoagulación con láser argón, crioterapia, termoterapia transpupilar. Cada una es utilizada dependiendo del tipo de tumor y su localización.

En general, el 70-80% de los tumores se pueden controlar con estas técnicas.

- Quimioterapia:

La quimioterapia está indicada en casos con tumores extraoculares y en los casos intraoculares con características histológicas de alto riesgo, así como en pacientes con tumor bilateral asociándose con tratamiento focal agresivo. Entre los agentes más efectivos se encuentran los platinos, etoposido, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, ifosfamida.

- Radioterapia:

El retinoblastoma es un tumor muy radiosensible, pero la radioterapia aumenta el riesgo de segundos tumores así, que la tendencia actual es intentar evitarla o retrasarla. Por esto sólo se utiliza en caso de retinoblastoma extraocular o en los casos en los que la quimioterapia asociada a tratamiento focal fracasa, normalmente por progresión, o siembra subretinal o vítrea.

Las placas epiesclerales radioactivas son de interés para tumores localizados, minimizando los efectos secundarios. Existen varios tipos, pero la más usada es la ^{125}I , consiguiendo en el 85-90% de los casos controlar el tumor.

Seguimiento

Todos los niños con padres o parientes afectados de RTB en los que no se haya podido descartar la mutación de forma directa (no posible estudio o resultados no informativos) deben ser vigilados por un oftalmólogo desde el nacimiento y cada 4 meses hasta los cuatro años de edad. Nivel de recomendación 4C.

En los Retinoblastomas hereditarios, la susceptibilidad a desarrollar nuevos tumores en la retina no desaparece hasta que ésta no madura totalmente, por lo que es necesario un seguimiento estricto con revisiones oftalmológicas bajo anestesia. También se deben vigilar los probables efectos secundarios derivados de la quimioterapia administrada, como la pérdida de audición relacionada con la administración de Carboplatino.

Aquellos pacientes con retinoblastoma hereditario tienen riesgo de desarrollar el llamado Retinoblastoma trilateral, que se asocia a pineoblastoma, con muy mal pronóstico (fallecen en menos de 9 meses por diseminación meníngea), por lo que precisan un tratamiento precoz y muy agresivo ¹⁰. Por ello es necesario un seguimiento estricto con RM seriadas.

Además, existe un riesgo de un 25% de presentar nuevos tumores malignos primarios¹⁴ (osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, melanoma y tumores cerebrales) a lo largo de la vida. La incidencia acumulada de los segundos cánceres en pacientes con mutaciones germinales del *RB1* aumenta con la radioterapia, llegando a un 40-60% a los 50 años de edad, el riesgo también se correlaciona con la edad a la que fue irradiado, siendo máximo durante el primer año de vida. El 60-70% de los tumores aparecen en el área de la cabeza y cuello, siendo el más común el osteosarcoma seguido de los tumores de partes blandas. El retraso de la radioterapia es el objetivo del actual tratamiento del RB, mediante quimiorreducción y agresivos tratamientos locales, de este modo se permite un adecuado crecimiento del macizo facial y las órbitas, reduciendo el grado de deformidades faciales.

Estos pacientes, requieren un Consejo Genético, puesto que pueden transmitir la mutación a su descendencia. Este consejo debe ser apropiado a su edad, y necesario antes del alta, cuando el paciente ha alcanzado la mayoría de edad y es consciente de sus implicaciones.

RESUMEN DEL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE LOS SUPERVIVIENTES:

Deben seguirse por un equipo especializado y multidisciplinar, oncólogo, oftalmólogo, neuroradiólogos.

Resonancia magnética cerebral para vigilar el desarrollo de pinealoblastomas.

Hacer especial hincapié en estos supervivientes en evitar la exposición a carcinógenos (tabaco, alcohol) y en las medidas higiénico-dietéticas para disminuir riesgo de cáncer (deporte, evitar sobrepeso). Seguimiento a largo plazo de las segundas neoplasias: Riesgo entre el 35-40% a los 50 años de edad, mayor riesgo en los que recibieron radioterapia antes del año de edad. La mediana de edad de aparición de los tumores fue 3 años para los PNET, 13 para los sarcomas, 27 para los melanomas, 29 para los carcinomas (vejiga, piel, pulmón). las recomendaciones de seguimiento no están bien establecidas, pueden revisarse las guías del Children Oncology Group: <http://www.childrenoncologygroup.org>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Galindo C, Wilson MW, Chantada G, Fu L, Qaddoumi I, Antoneli C, Leal-Leal C, Sharma T, Barnoya M, Epelman S, Pizzarello L, Kane JR, Barfield R, Merchant TE, Robison LL, Murphree AL, Chevez-Barrios P, Dyer MA, O'Brien J, Ribeiro RC, Hungerford J, Helveston EM, Haik BG, Wilimas J. Retinoblastoma: one world, one vision. *Pediatrics*. 2008 Sep; 122(3):e763-70.
2. Marees T, Moll AC, Imhof SM, et al. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1771.
3. MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, et al. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004. *Br J Cancer* 2013; 108:2455.
4. Woo KI, Harbour JW. Review of 676 second primary tumors in patients with retinoblastoma: association between age at onset and tumor type. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:865.
5. Rodríguez-Galindo C, Chantada GL, Haik BG, Wilson MW. Treatment of Retinoblastoma: Current Status and Future Perspectives. *Curr Treat Options Neurol*. 2007 Jul; 9(4): 294-307.
6. Wilson MW, Haik BG, Billups CA, Rodríguez-Galindo C. Incidence of new tumor formation in patients with hereditary retinoblastoma treated with primary systemic chemotherapy: is there a preventive effect? *Ophthalmology*. 2007 Nov; 114(11):2077-82. Epub 2007 Jul 12. PubMed PMID: 17628684.
7. Balaguer J, Wilson MW, Billups CA, Mancini J, Haik BG, Qaddoumi I, Khoury JD, Rodríguez-Galindo C. Predictive factors of invasion in eyes with retinoblastoma enucleated after eye salvage treatments. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Mar; 52(3):351-6.
8. Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, de Davila MT, Rodríguez-Galindo C, Chintagumpala M, Chévez-Barrios P; International Retinoblastoma Staging Working Group. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Aug; 133(8):1199-202.
9. Chantada G, Doz F, Antoneli CB, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, Grabowski E, Leal-Leal C, Rodríguez-Galindo C, Schwartzman E, Popovic MB, Kremens B, Meadows AT, Zucker JM. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Nov; 47(6): 801-5.
10. Guérin S, Hawkins M, Shamsaldin A, Guibout C, Diallo I, Oberlin O, Brugières L, de Vathaire F. Treatment-adjusted predisposition to second malignant neoplasms after a solid cancer in childhood: a case-control study. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2833-9.
11. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, GronsdaHL P, White A, Chan HS, Gallie BL. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1436-46. doi:10.1016/S0140-6736(11)61137-9. Epub 2012 Mar 12. Review. PubMed PMID: 22414599.
12. Parareda A, Català J, Carcaboso AM, Sola T, Cruz O, Díaz J, Salvador H, de Torres C, Álvarez-Sampons A, Suñol M, Vinent J, Guimaraens L, Prat J, Mora J. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Challenges of a prospective study. *Acta Ophthalmol*. 2014 May;92(3):209-15.
13. de Graaf P, Göricke S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P, Castelijns JA, Brisse HJ; European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol*. 2012 Jan;42(1):2-14.

14. Wong JR, Morton LM, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Sampson JN, Kleinerman RA. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3284-90
15. Dommering CJ, Marees T, van der Hout AH, Imhof SM, Meijers-Heijboer H, Ringens PJ, van Leeuwen FE, Moll AC. RB1 mutations and second primary malignancies after hereditary retinoblastoma. *Fam Cancer*. 2012 Jun;11(2):225-33.
16. Serrano C, Alonso J, Gómez-Mariano G, Aguirre E, Diez O, Gadea N, Bosch N, Balmaña J, Graña B. Low penetrance hereditary retinoblastoma in a family: what should we consider in the genetic counselling process and follow up? *Fam Cancer*. 2011 Sep;10(3):617-21.

SÍNDROME DE COWDEN

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hamartoma tumoral PTEN (PHTS, por sus siglas en inglés) incluye una serie de trastornos caracterizados por hamartomas múltiples que pueden afectar distintas zonas del cuerpo. Entre ellos se encuentran el *Síndrome de Cowden* (CS), el Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), el síndrome de Proteus (PS) y el síndrome de Proteus-like

El *Síndrome de Cowden* fue descrito por primera vez en 1963 por Lloyd y Denis y recibe el nombre de la familia en la que se identificó. Se caracteriza por la aparición de hamartomas múltiples en diversos órganos, lesiones mucocutáneas y alto riesgo de presentar tumores benignos y/o malignos del tracto gastrointestinal, tiroides, mama, endometrio y sistema nervioso central¹.

Puede aparecer en ambos sexos, aunque predomina en mujeres y suele diagnosticarse en la tercera década de la vida. Afecta a 1 de cada 200.000 individuos y su herencia es de tipo autosómica dominante, con una penetrancia cercana al 90%. No se ha evidenciado fenómeno de anticipación².

El 80% de los pacientes tienen una mutación en el gen supresor tumoral pTEN que se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.3), mientras que en un 20% de pacientes con clínica de SC no se identifica mutación genética³.

MÉTODO DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de presunción se basa eminentemente en signos clínicos; por definición, sin embargo, el diagnóstico definitivo sólo se hace cuando se identifica una mutación en PTEN.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Se han establecido unos criterios diagnósticos que se fundamentan en los publicados por Eng en el año 2000⁴ y se actualizan anualmente por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Los **criterios clínicos diagnósticos** se dividen en tres categorías:

Criterios patognomónicos:

- Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto (LDD), definida por un gangliocitoma cerebeloso displásico. Es una lesión hamartomatosa, no maligna y de crecimiento lento. Los síntomas iniciales son cefalea, alteraciones visuales y ataxia cerebelosa. La prueba diagnóstica de elección es la RMN y su tratamiento la escisión quirúrgica.
- Lesiones mucocutáneas:
 - Tricolemomas faciales.
 - Queratosis acral.
 - Lesiones papilomatosas.
 - Lesiones mucosas.

Criterios mayores:

- Cáncer de mama
- Cáncer de tiroides (no-medular), especialmente carcinoma folicular
- Macrocefalia (circunferencia occipito-frontal en el percentil 97).Llega a afectar al 80% de pacientes con SC
- Cáncer de endometrio
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos

Criterios menores:

- Otras lesiones tiroideas (por ejemplo, adenoma, bocio multinodular).
- Retraso mental (CI < 75%)
- Pólipos gastrointestinales hamartomatosos
- Enfermedad fibroquística de la mama.
- Lipomas.
- Fibromas.
- Tumores genitourinarios (especialmente cáncer de células renales).
- Malformaciones genitourinarias.
- Fibrosis uterina.

Otros hallazgos comunes incluyen quistes benignos ováricos, malformaciones neurológicas, retraso mental y disfunción inmune. Un estudio reciente ha demostrado una prevalencia de melanoma de 6% en los pacientes con SC

Diagnóstico del síndrome de Cowden basado en los criterios previos. Para establecer el diagnóstico de síndrome de Cowden se requiere que el individuo cumpla uno de los siguientes criterios (International Cowden Syndrome Consortium (ICSC))⁴:

INDIVIDUO SIN ANTECEDENTES FAMILIARES:

- **Lesiones patognomónicas mucocutáneas**, (se requiere la presencia de uno):
 - Seis o más pápulas faciales, de las que tres o más deben ser tricolemomas, o
 - Pápulas cutáneas faciales + papilomatosis de la mucosa oral, o
 - Papilomatosis de la mucosa oral + queratosis acral, o
 - Seis o más queratosis palmo-plantar, o
- **Dos o más criterios mayores** (uno debe ser macrocefalia o enfermedad de Lhermitte-Duclos⁵) o
- **Un criterio mayor y al menos tres criterios menores**, o
- **Al menos cuatro criterios menores.**

FAMILIARES DE UN INDIVIDUO YA DIAGNOSTICADO DE SC

En una familia en la que al menos un individuo reúne criterios de síndrome de Cowden, en otros familiares se considera que tienen un diagnóstico de síndrome de Cowden si cumplen cualquiera de los siguientes criterios:

- Criterios patognomónicos, o
- Cualquiera de los criterios mayores con o sin criterios menores o
- Dos criterios menores, o
- Cuadro compatible con síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

En la actualización de NCCN del año 2015, añaden como criterios mayores la presencia de hamartomas gastrointestinales, incluyendo ganglioneuromas; pigmentación macular del pene y presencia de múltiples lesiones mucocutáneas (cualquiera de las siguientes): tricolemomas (3 o más, uno al menos biopsiado), queratosis acral (3 o más queratosis palmoplantar o pápulas hiperqueratósicas acrales) ; 3 o más neuromas mucocutáneos; 3 o más papilomas orales (principalmente en lengua o encías). Y en el espectro de criterios menores ha incluido: autismo, cáncer de colon, acantosis esofágica, lipomas testiculares, cáncer de tiroides papilar o folicular, adenomas tiroideos o bocio multinodular y anomalías vasculares, incluyendo

intracraneales). Así mismo, según NCCN, un individuo cumple criterios de SC si tiene Tres o más criterios mayores siendo uno de ellos la macrocefalia, enfermedad de Lhermitte o hamartomas gastrointestinales: o si tiene dos criterios mayores independientemente de cuáles sean y tres menores⁵.

En 2011 se publicaron los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico realizado en 3042 individuos que cumplían criterios “laxos” de Síndrome de Cowden (que cumplan criterios patognomónicos o al menos dos criterios, sean mayores o menores) se desarrolló un modelo clínico disponible online que, tras analizar información clínica del individuo a la que se le asigna una puntuación, predice la probabilidad de ser portador de mutación en el gen PTEN. (<http://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/>). Cuando el score obtenido es de 10 o superior, la probabilidad es de un 3%, ascendiendo a 10% si la puntuación es de 15. En niños, macrocefalia y la presencia de uno de los siguientes conduce a pensar que estamos ante un probable caso de SC: autismo o retraso mental, pólipos gastrointestinales, alteraciones vasculares como malformaciones arteriovenosas o hemangiomas, y alteraciones cutáneas como lipomas, tricolemomas, papilomas orales o máculas en pene⁶.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley: el diagnóstico se basa en la presencia de las características cardinales del síndrome que son macrocefalia, polipos intestinales hamartomatosos, lipomas, hemangiomas subcutáneos y máculas pigmentadas en el pene. Otras características adicionales incluyen retraso en el desarrollo (50%), alto peso al nacer, alteraciones retinianas, hiperlaxitud articular, miopatía proximal con hipotonía (60%), pectum excavatum, escoliosis (50%). Pueden tener riesgo de desarrollar los mismos tipos de tumores que padecen los afectados por SC. Existe mutación en pTEN en el 50-60% de ellos y el manejo clínico debe ser el que indican las guías del SC^{7,8}.

Síndrome de Proteus: Trastorno complejo que comprende sobrecrecimiento hamartomatoso de los tejidos con hemihipertrofia, malformaciones congénitas, hiperostosis, nevus epidérmicos y del tejido conectivo que aparece con un patrón en mosaico. En el 20% de estos pacientes también se han evidenciado mutaciones de PTEN en línea germinal⁹

Síndrome Proteus-like: no está bien caracterizado pero se refiere a individuos con características clínicas de PS que no cumplen los criterios diagnósticos de este síndrome¹⁰.

RIESGO DE CÁNCER Y DE OTRAS MANIFESTACIONES:

Más del 90% de los individuos con SC tienen manifestaciones clínicas de la enfermedad entre los 20 y 30 años de edad. En la tercera década de la vida, el 99% de los individuos afectados desarrolla estigmas mucocutáneos, principalmente tricolemomas y pápulas papilomatosas, además de queratosis acral y plantar. Además, los individuos con síndrome de Cowden suelen tener macrocefalia y dolicocefalia. Los pólipos hamartomatosos gastrointestinales suelen causar pocos síntomas.

- **Riesgo de cáncer:** Estos pacientes tienen alto riesgo de cáncer de mama, tiroides, y endometrio. Al igual que en otros síndromes de cáncer hereditario, el riesgo de tumores multifocales y bilaterales aumenta.
- **Enfermedad mamaria:** las mujeres tienen un riesgo del 67% de patología mamaria benigna.

El riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida es del 25-50%, con una media de edad al diagnóstico entre 38 y 46 años, representando la causa más importante de muerte, siendo en algunos casos bilateral¹¹

Publicaciones recientes sobre estudios realizados en poblaciones de mayor volumen (210 y 368 pacientes respectivamente) han demostrado que este riesgo puede alcanzar el 81-85,6%^{12,13}

También se ha descrito cáncer de mama en hombres con mutación en PTEN¹⁴

- **Patología tiroidea:** bocio multinodular, nódulos adenomatosos y adenomas foliculares ocurren en más del 75% de los individuos con síndrome de Cowden¹⁵. El riesgo de cáncer de tiroides a lo largo de la vida (habitualmente carcinoma folicular, rara vez papilar, y nunca medular) es de aproximadamente un 3-10%, representando el segundo tumor más frecuente en el SC. No está claro que la edad de diagnóstico sea más temprana que en la población general.
- **Enfermedad endometrial:** es frecuente la fibrosis uterina benigna. El riesgo de cáncer de endometrio, aunque no está bien definido, es de aproximadamente un 5-

10%. Estudios recientes han evidenciado que estos pacientes presentan un riesgo del 28% de desarrollar cáncer de útero.¹⁶

- Cáncer de colon: Estudios recientes han demostrado aparición de pólipos gastrointestinales en el 93% de portadores de mutación pTEN y un aumento de riesgo de cáncer de colon a lo largo de la vida del 16%.

El 50% de estos pacientes presentarán pólipos hiperplásicos, adenomatosos, hamartomatosos, ganglioneuromatosos e inflamatorios¹⁷. Edad media de aparición a los 46,7 años con hallazgo más joven a los 35 años¹⁸

- Cáncer renal: Aumento de riesgo a lo largo de la vida (15-33.6%)¹⁹
- Aparición de segundas neoplasias: El intervalo entre la aparición del primer tumor y el segundo oscila desde 0 (sincrónico) hasta los 35 años, con una media de 5 años²⁰.
- Otros: tumores cutáneos, cáncer de células renales, tumores cerebrales y malformaciones vasculares. Un tumor raro del SNC, el gangliocitoma cerebeloso displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos) puede ser patognomónico. Pueden aparecer pólipos hamartomatosos gastrointestinales, con incremento de riesgo de cáncer. Al contrario que en el síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, los pólipos raramente son sintomáticos.

En estudios recientes el riesgo de cáncer a lo largo de la vida en estos pacientes alcanza el 85% para el cáncer de mama, 35% en cáncer de tiroides y hasta un 28% de riesgo de cáncer de endometrio, así como un 33% de cáncer renal y un 9-18% de cáncer colorrectal¹⁶

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Se han identificado numerosas mutaciones en línea germinal en el gen *PTEN*, incluyendo mutaciones sin sentido (*nonsense*) y de cambio de aminoácido (*missense*). Se ha estimado que el 80% de las familias con el Síndrome de Cowden presentan una mutación identificable en el gen *PTEN* (9 exones). Las funciones más importantes de la fosfatasa *PTEN* son controlar la parada del ciclo celular y la apoptosis²¹.

El descubrimiento de que las mutaciones en *PTEN* podrían ser responsables del Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, sugiere un efecto fenotípico diverso. Se han

encontrado también mutaciones en *PTEN* en individuos con el Síndrome *proteus-like* (lipomas, exostosis craneal, crecimiento óseo y otros problemas dermatológicos). La diversidad fenotípica desde el punto de vista clínico que generan las mutaciones en *PTEN*, hacen pensar en una asociación genotipo-fenotipo que todavía no ha podido ser explicada²².

Se han encontrado mutaciones en línea germinal a lo largo de todo el gen *PTEN* (a excepción del exón 9), incluyendo mutaciones sin sentido y de cambio de aminoácido, mutaciones que afectan al *splicing* y pequeñas deleciones e inserciones. Cerca del 40% de las mutaciones se han identificado en el exón 5. Alrededor del 5% de individuos con el Síndrome de Cowden, en los que no se ha detectado mutación en la secuencia codificante de *PTEN*, presentan mutación en el promotor de este gen^{23,24}.

TRATAMIENTO

EN CASO DE MUTACIÓN IDENTIFICADA EN PTEN:

Tratamiento de las manifestaciones:

Las manifestaciones mucocutáneas del síndrome de Cowden raramente amenazan la vida. Si son asintomáticas, observación. Si hay síntomas, se pueden utilizar tratamientos tópicos, curetaje, criocirugía o ablación con láser. La escisión quirúrgica a menudo es complicada porque recurren²⁵.

El tratamiento de otras manifestaciones con tumores es el mismo que en la población general²⁶.

Prevención primaria:

La mastectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama en las mujeres de alto riesgo, pero faltan estudios prospectivos en pacientes con este síndrome^{27, 28,29}

Seguimiento:

Se recomienda exploración física anual comenzando a los 18 años (o cinco años antes del caso más joven diagnosticado de cáncer en la familia), prestando especial atención en los cambios en la piel y en la región cervical.

- Examen dermatológico anual³⁰.
- Análisis de orina. Citología anual y ecografía renal si hay historia familiar de cáncer de células renales²⁶
- Colonoscopia a partir de los 35 años, y después cada 5-10 años o con mayor frecuencia si el paciente es sintomático o hallazgo de pólipos³¹
- Cribado del cáncer de mama:
 - Autoexploración mamaria mensual desde los 18 años.
 - Exploración mamaria clínica anual desde los 25 años o 5-10 años del primer diagnóstico de cáncer de mama en la familia.
 - Mamografía anual y RM mamaria desde los 30-35 años o 5-10 años antes del primer cáncer de mama en la familia³²
 - En hombres, autoexploración mamaria mensual.
- Cribado del cáncer de tiroides:

Ecografía tiroidea basal a los 18 años y posteriormente anual^{33, 34}.
- Cribado del cáncer de endometrio:
 - En mujeres premenopáusicas: Aspirado anual desde los 35-40 años (o 5 años antes del primer diagnóstico de cáncer de endometrio en la familia).
 - En mujeres postmenopáusicas: Ecografía transvaginal anual con biopsia de áreas sospechosas^{13, 35}.
- Cribado del cáncer renal: ecografía renal cada dos años desde los 40 años y citología de orina anual¹³
 - Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley: no hay recomendaciones establecidas específicamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pilarski R: Cowden Syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009, 18:13-27
2. Eng C: PTEN:one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 2003, 22:183-198
3. Bonneau D, Longy M. Mutations of the human PTEN gene. *Hum Mutat* 2000;16:109-22
4. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet.*2000;37: 828-30.
5. NCCN Guidelines Version 1.2015, Cowden Syndrome/PTHS
6. Tan et al, A Clinical Scoring System for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *The American Journal of Human Genetics* 88, 42-56, 2011
7. Goelin RJ, Cohen MM Jr, Condon LM, Burke BA, 1992. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Genet* 44:307-14.
8. Jones KL (1997). *Smith,s Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5 ed. WB Saunders, Philadelphia.
9. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW: Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden Syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011, 48: 505-512.
10. Zhou X, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, Winter RM, Eng C: Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet* 2001, 358:210–211.
11. Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB, 1978. Cowden,s disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer* 41: 2393-8.
12. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, Noardman LA: Cancer and Lhermitte-Duclos disease ate common in Cowden Syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2010, 8:6.
13. Tan MH, Mester JI, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C: Lifetime cancer risk in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012, 18:400-407.
14. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, Olopade OI. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001;38:159-64
15. Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Ann Diagn Pathol* 1999;3:331-40
16. Tan MH, Mester JI, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C: Lifetime cancer risk in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012, 18:400-407.
17. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010, 139:1927-1933
18. Stanich P, Pilarski R, Rock J, Frankel W, El-Dika S, Meyer M. Colonic manifestations of PTEN hamartoma tumor síndrome: case series and systematic review. *World J Gastroenterol* 2014, 21:20(7):1833-183
19. Mester J, Zhou M, Prescott N, Eng C. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology* 2012, 79(5):1187.e1-1187.e7
20. Ngeow J, Stanuch K, Mester J, Barnholtz-Sloan J, Eng C. Second malignant neoplasms in patients with Cowden Syndrome with underlying germline PTEN mutations. *JCO* 2014,10;32(17):1818-24
21. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, Van Der Helm B, Frants BB, Coulon V, Goldstein AM, Van Reen MM, Easton DF, Eeles RA, Hodgson S, Mulvihill JJ, Murday VA, Tucker MA, Mariman EC, Starink TM, Ponder BA, Ropers HH, Kremer H, Longy M, Eng C. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996;13:114-6
22. Nelen MR, Van Staveren WC, Peeters EA, Hassel MB, Gorlin RJ, Hamm H, Lindboe CF, Fryns JP, Sijmons RH, Woods DG, Mariman EC, Padberg GW, Kremer H. Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet*, 1997;6:1383-7.
23. Olschwang S, Serova. Sinilnikova OM, Lenoir GM, Thomas G. PTEN germ-line mutations in juvenile polyposis coli. *Nat Genet*, 1998;18:12-4

24. Zhou X, Hmapel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, Winter RM, Eng C. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Preoteus-like syndromes. *Lancet* 2001; 358:210-1
25. Hildenbrand C, Burgdorf WH, Lautenschlager S. Cowden Syndrome-diagnostic skin signs. *Dermatology* 2001; 202:362-6.
26. Inga Melbārde-Gorkuša, Arvīds Irmejs, Dace Bērziņa, Ilze Štrumfa, Arnis Āboliņš, Andris Gardovskis, Signe Subatniece, Genādijs Trofimovičs, Jānis Gardovskis and Edvīns Miklaševičs. Challenges in the management of a patient with Cowden Syndrome: case report and literature review. *Hered Cancer Clin Pract.*2012;10:5.
27. Schragar CA, Schneider D, Gruener AC, Tsou HC, Peacocke M: Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Hum Pathol* 1998, 29:47-53
28. Hoover DJ, Paragi PR, Santoro E, Schafer S, Chamberlain RS. Prophylactic mastectomy in high risk patients: a practice-based review of the indications. Do we follow the guidelines? *Breast Disease* 2010, 31:19-27
29. Ali E, Athanasopoulos PG, Forouhi P, Malata CM: Cowden syndrome and reconstructive breast surgery: case reports and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011, 64:545-549
30. Greene SL, Thomas JR, Doyle JA. Cowden,s disease with associated malignant melanoma. *Int J Dermatol*, 1984;23(7):466-467
31. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010, Dec;139(6):1927-1933
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines for genetic/familial high-risk assessment: Breast and Ovarian v.1.2014
33. Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nose V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristics findings of a distinct entity. *Thyroid* 2011; 21 (2):135-144
34. Milas M, Mester J, Metzger R, et al. Should patients with Cowden Syndrome undergo prophylactic thyroidectomy? *Surgery* 2012;152(6):1201-1210
35. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, Ederly P, Bottani A, Layet V, Caron O, Gilbert-Dussardier B, Delnatte C, Dugast C, Fricker JP, Bonneau D, Sevenet N, Longy M, Caux F, French Cowden Disease Network: High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2013, 50(4):255–263.

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) se caracteriza por la asociación de poliposis gastrointestinal y pigmentación mucocutánea. Los pólipos hamartomatosos tipo Peutz-Jeghers son los más comunes en el intestino delgado, pero también pueden aparecer en el estómago o en el intestino grueso. Los individuos con el SPJ presentan un riesgo incrementado de padecer ciertos tipos de tumores: colorrectal, gástrico, páncreas, mama y ovario.

Afecta a 1 de cada 120.000 individuos y su herencia es de tipo autosómico dominante, con una penetrancia cercana al 100%, presentando un pico de incidencia entre los 10 y los 30 años¹. La mayoría de los pacientes tienen una mutación patogénica en el gen STK11 localizado en el cromosoma 19p13.3

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La condición *sine qua non* para el diagnóstico del SPJ es el hallazgo de pólipos gastrointestinales hamartomatosos, dado que aparecen en el 90% de los casos²

Giardiello et al propusieron una definición del SPJ³:

- En individuos con un hamartoma histopatológicamente confirmado, el diagnóstico de SPJ requiere dos de los siguientes tres hallazgos:
 - Historia familiar consistente con una herencia autosómica dominante.
 - Hiperpigmentación mucocutánea.
 - Poliposis de intestino delgado.

En individuos sin confirmación histopatológica de pólipos hamartomatosos, un probable diagnóstico de SPJ puede basarse en la presencia de dos de los tres criterios anteriores.

- En individuos sin historia familiar de SPJ, el diagnóstico depende de la presencia de dos o más pólipos hamartomatosos del tipo Peutz-Jeghers histológicamente confirmados⁴
- En los individuos con un familiar de primer grado con SPJ, la presencia de hiperpigmentación mucocutánea es suficiente para presumir el diagnóstico.

RIESGO DE CÁNCER Y DE OTRAS MANIFESTACIONES:

Giardiello fue el primer autor que identificó un aumento de riesgo de tumores en pacientes diagnosticados con SPJ, objetivando que estos pacientes tenían mayor riesgo de cáncer gastrointestinal y extra-intestinal. Calcularon que el riesgo relativo de cáncer en estos individuos era 18 veces mayor que en la población general⁵. Posteriormente, un metanálisis evidenció que los pacientes con SPJ tenían un riesgo acumulado de padecer cáncer a lo largo de su vida del 93%⁶

Poliposis gastrointestinal: los pólipos hamartomatosos de tipo Peutz-Jeghers son más prevalentes en el intestino delgado, principalmente en el yeyuno, seguida del íleon, y del duodeno. Los pólipos pueden aparecer en otras partes del tracto gastrointestinal, incluido el estómago y el intestino grueso. En una serie de la Clínica Mayo en la que se incluyó a 182 afectados, se diagnosticaron pólipos en el intestino delgado (96%), colon (27%), recto (24%), y estómago (24%)^{7,8}

Los adenomas también son más frecuentes en el tracto gastrointestinal.

La principal complicación que pueden causar hamartomas de tipo Peutz-Jeghers pueden es la obstrucción intestinal y sangrado con anemización secundaria.

La edad de diagnóstico de los pólipos es variable, suelen ser sintomáticos entre los 10-30 años¹. En estudios del MD Anderson Cancer Center, la mediana de edad de los primeros síntomas gastrointestinales fue de 10 años⁹ En una revisión de 32 familias con SPJ se realizó laparotomía por obstrucción intestinal en el 30% de los individuos a los 10 años y en el 68% a los 18 años¹⁰.

Hiperpigmentación mucocutánea: las máculas son raras al nacimiento; se vuelven más pronunciadas en la mayoría de los individuos a los 5 años, pero pueden palidecer en la pubertad o edad adulta. Los niños a menudo presentan máculas azules oscuras o marrones mucocutáneas alrededor de la boca, ojos, orificios nasales, el área perianal, y en la mucosa bucal. Además, pueden aparecer máculas hiperpigmentadas en los dedos. Histológicamente son acúmulos de melanocitos en la unión dermo-epidérmica, con un incremento de melanina en las células basales¹¹.

Tumores gonadales: en las mujeres hay mayor riesgo de tumores de los cordones sexuales y tumores mucionosos de ovarios y trompas de Falopio. Los síntomas incluyen irregularidades menstruales y, ocasionalmente, pubertad precoz. Estos tumores de los cordones sexuales pueden ser bilaterales, multifocales y pequeños y suelen tener un curso más benigno que en la población general¹².

En hombres ocasionalmente se desarrollan tumores de las células de Sertoli de los testículos, que secretan estrógenos y producen ginecomastia¹³.

Neoplasias: Son varios los trabajos que han analizado el riesgo de cáncer asociado a este síndrome. Boardman describió que los individuos con SPJ tenían 9,9 veces mayor riesgo de cáncer; siendo el riesgo relativo superior para los tumores gastrointestinales (RR=151) y el cáncer de mama (RR=20.3), con una edad de diagnóstico precoz¹⁴. Choi et al encontraron un riesgo relativo de cáncer de 11,1 para los individuos con SPJ, sobre todo en jóvenes, en comparación con la población general¹⁵. Lim et al indicaron que el 37% de los individuos con SPJ desarrollaba cáncer a los 65 años, con un RR de padecerlo del 9,9. En los 240 individuos con SPJ con mutaciones en *STK11*, el riesgo de cáncer a los 20 años, 40 años, 60 años, y 70 años fue del 1%, 19%, 63%, y 81%, respectivamente¹⁶. No hubo diferencias entre sexos. En una serie más grande, Giardiello et al observaron un riesgo acumulado de cáncer a lo largo de la vida de hasta el 93%⁶.

El riesgo de cáncer de páncreas está aumentado respecto a la población general, aunque el riesgo absoluto es mucho menor que otros tumores más comunes del SPJ¹⁷.

Los cánceres de mama y ovario pueden ocurrir a edades precoces en el SPJ, aunque no se dispone de datos de riesgo edad-específicos. En algunas familias se ha descrito aparición de CM u otros tumores sin síntomas de pólipos hamartomatosos. Se ha estimado un riesgo del 8 y el 32% de las mujeres con SPJ para CM a los 40 y 60 años, respectivamente¹⁸.

Las mujeres también presentan mayor riesgo de tumores de cérvix.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Alrededor del 50% de los pacientes diagnosticados con el Síndrome de Peutz-Jeghers muestran una mutación patogénica en línea germinal en el gen *STK11*. Se conoce poco acerca del este gen supresor de tumores que pertenece a la familia de las kinasas de serinas y treoninas.

De las 102 mutaciones reportadas en la base de datos "Human Genome Mutation", 52 de ellas son deleciones, inserciones u otras mutaciones que afectan a la secuencia de nucleótidos normal, 12 afectan al *splicing*, y 38 son mutaciones sin sentido. No se han identificado "puntos calientes" en este gen¹⁹.

MANEJO

Evaluaciones tras el diagnóstico inicial:

Para establecer la extensión de la enfermedad en un individuo diagnosticado de SPJ, se recomiendan siguientes exploraciones^{20, 21, 22}:

Endoscopia digestiva alta y baja (preferiblemente cápsula endoscópica) más examen radiográfico del intestino delgado comenzando a los 8 años o cuando aparezcan síntomas. Si no se encuentran pólipos, se comenzará de nuevo el screening a partir de los 18 años.

En una revisión de 32 familias con SPJ, se realizó laparotomía por obstrucción intestinal en el 30% de los individuos a la edad de diez años y en un 68% a los 18 años. Por esta razón, el cribado de niños de alto riesgo asintomáticos se recomienda a la edad de ocho años³¹.

En mujeres:

- Exploración mamaria mediante autoexploración mensual después de cada menstruación desde los 18 años, junto a RMN anual desde los 25-30 años en combinación con mamografía a partir de los 30 años.
- Exploración ginecológica mediante examen pélvico, ecografía transvaginal y citología anual desde los 25 años.

En hombres:

- Exploración testicular desde los 12 años y ecografía testicular, si está clínicamente indicada.

Tratamiento de las manifestaciones:

- Pólipos: la endoscopia y enteroscopia intraoperatoria con polipectomía decrece la frecuencia de laparotomía de urgencias por invaginación intestinal²³

La laparotomía y la endoscopia intraoperatoria son adecuadas para eliminar los pólipos mayores de 1,5 cm²⁴.

Los pólipos del intestino delgado que no se alcanzan por endoscopia convencional son de difícil manejo. Hasta hace poco, se recomendaba el contraste baritado para el seguimiento. Sin embargo, dos avances recientes permiten un mejor diagnóstico y eliminar los pólipos sin laparotomía:

- Cápsula endoscópica permite la mejor visualización del intestino delgado^{25,26,27}
 - Enteroscopia de doble-balón, o "push and pull"²⁸
- Neoplasias: se deberían tratar de manera convencional²⁹. Se puede considerar el tratamiento conservador de las neoplasias gonadales en hombres y mujeres.

Prevención primaria:

La histerectomía profiláctica y doble salpingooforectomía se podría valorar en mujeres mayores de 35 años para prevenir neoplasias ginecológicas, aunque casi no se dispone de datos en pacientes con SPJ³⁰.

Seguimiento:

El efecto de las medidas de seguimiento en la morbilidad y mortalidad no ha sido evaluado en estudios controlados.

Localización	Procedimiento	Comienzo (edad, años)	Intervalo (edad, años)
Estómago, intestino delgado y grueso	Endoscopia alta y baja	8 ¹	2
	Seguimiento intestino delgado ²	8 ¹	2 ³
	Colonoscopia	25	2
Mama	Exploración mamaria	20	1
	Mamografía	20	2-3
Testículo	Exploración testicular	10	1
Ovario, útero	Exploración pélvica	20	1
	Ecografía pélvica	20	1
Páncreas	Ultrasonografía endoscópica ⁴ (si se dispone) o ecografía abdominal	30	1-2

Adaptado de Boardman 2002 y McGarrity & Amos 2006.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Utsunomiya J, Gocho H, Minayaga T, et al. Peutz-Jeghers síndrome: its natural course and management. *The John Hopkins Medical Journal* 1975; 136:71-82.
2. Buck JL, Harned RK, Lichtenstein JE, Sobin LH (1992) Peutz-Jeghers syndrome. *Radiographics* 12:365-78.
3. Giardiello FM, Welsh SB, Offerhaus GJA, et al. Increased risk of cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl Med* 1987; 316:1511-1514.
4. Tomlinson IP and Houlston RS (1997) Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 34:1007-11.
5. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, et al. Cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1993; 722-777.
6. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:147-1453.
7. Bartholomew LG, Dahlin DC, Waugh JM (1957) Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation Peutz-Jeghers syndrome; review of literature and report of six cases with special reference to pathologic findings. *Gastroenterology* 32:434-51.
8. Bartholomew LG, Moore CE, Dahlin DC, Waugh JM (1962) Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation. *Surg Gynecol Obstet* 115:1-11.
9. Amos CI, Keitheri-Cheteri M, Sabripour M, McGarrity TJ, Seldin MF, Nations L, Lynch PM, Frazier ML (2003) Time to onset for gastrointestinal symptoms in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*.
10. Hinds R, Philp C, Hyer W, Fell JM (2004) Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39:219-20.
11. Finan MC, Ray MK (1989) Gastrointestinal polyposis syndromes. *Dermatol Clin* 7:419-34
12. Young RH (2005) Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2:S81-98.
13. Young S, Gooneratne S, Straus FH, Zeller WP, Bulun SE, Rosenthal IM (1995) Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 19:50-8
14. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ, Ahlquist DA, Podratz KC, Pittelkow M, Hartmann LC (1998) Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 128:896-9.
15. Choi HS, Park YJ, Youk EG, Yoon KA, Ku JL, Kim NK, Kim SM, Kim YJ, Moon DJ, Min JS, Park CJ, Bae OS, Yang DH, Jun SH, Chung ES, Jung PM, Whang Y, Park JG (2000) Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis* 15:35-8.
16. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, Westerman AM, Menko FH, Boardman LA, Scott RJ, Trimath J, Giardiello FM, Gruber SB, Gille JJ, Offerhaus GJ, de Rooij FW, Wilson JH, Spigelman AD, Phillips RK, Houlston RS (2004) Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology* 126:1788-94
17. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, Krush AJ, Yardley JH, Luk GD (1987) Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 316:1511-4
18. Lim W, Hearle N, Shah B, Murday V, Hodgson SV, Lucassen A, Eccles D, Talbot I, Neale K, Lim AG, O'Donohue J, Donaldson A, Macdonald RC, Young ID, Robinson MH, Lee PW, Stoodley BJ, Tomlinson I, Alderson D, Holbrook AG, Vyas S, Swarbrick ET, Lewis AA, Phillips RK, Houlston RS (2003) Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 89:308-13.
19. Amos CI, Bali D, Thiel TJ, et al. Fine mapping of a genetic locus for Peutz-Jeghers syndrome on chromosome 19p. *Cancer Res* 1997; 57:3653-6.
20. Giardiello F, Trimath J. Peutz-Jeghers Syndrome and management recommendations. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2006; 4:408-415.
21. Beggs A, Latchford A, Vasen H, Moslein G, Alonso A, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59:975-986.
22. Van Lier M, Westerman AM, Wagner A, Looman C, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60:141-147.

23. Pennazio M and Rossini FP (2000) Small bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome: management by combined push enteroscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 51:304-8.
24. Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G (2005) The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 100:1498-502.
25. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009, 21;15(43):5397-5408.
26. Mata A, Llach J, Castells A, Rovira JM, Pellise M, Gines A, Fernandez-Esparrach G, Andreu M, Bordas JM, Pique JM (2005) A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 61:721-5.
27. Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K, Willert J, Vogel T, Moslein G, Pox C, Reiser M, Reinacher-Schick A, Schmiegel W (2005) Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol* 100:27-37
28. Ohmiya N, Taguchi A, Shirai K, Mabuchi N, Arakawa D, Kanazawa H, Ozeki M, Yamada M, Nakamura M, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Nagasaka T, Ito M, Ohashi S, Okamura S, Goto H (2005) Endoscopic resection of Peutz-Jeghers polyps throughout the small intestine at double-balloon enteroscopy without laparotomy. *Gastrointest Endosc* 61:140-7.
29. Edwards DP, Khosraviani K, Stafferton R, Phillips RK (2003) Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. *Dis Colon Rectum* 46:48-50.
30. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, Daniels MS, White KG, Boyd-Rogers SG, Conrad PG, Yang KY, Rubin MM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH (2006) Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 354:261-9.
31. Schumacher V, Vogel T, Leube B, Driemel C, Goecke T, Moeslein G, Royer-Polora B (2005) Gene symbol: STK11; Disease: Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Genet* 116:537.

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE TIPO 1 (MEN 1)

DEFINICION DEL SINDROME:

El síndrome MEN1 es una enfermedad autosómica dominante debida a una mutación en el gen supresor de tumores *MEN1*. El Síndrome MEN1 se caracteriza por presentar tumores en paratiroides, islotes pancreáticos MEN1 y tumores de la hipófisis anterior. Algunos pacientes presentarán además tumores carcionides, adrenocorticales, lipomas, meningiomas o angiofibromas faciales. Los pacientes con MEN1 tienen una esperanza de vida baja y los resultados de los tratamientos actuales, que son similares a aquellos de los respectivos tumores esporádicos no tienen tanto éxito dada la presencia de múltiples tumores que pueden ser más grandes y agresivos y resistentes al tratamiento con mayor presencia de metástasis.

El pronóstico de los pacientes MEN1 mejoraría con un diagnóstico. Por ello se recomienda que el seguimiento de estos pacientes se lleve a cabo por equipos multidisciplinarios entrenados en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con neoplasias endocrinas.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del síndrome MEN1 se ha establecido a partir de estudios postmortem y varía entre el 0.25% y el 1-18% de los pacientes con hiperparatiroidismo, entre el 16% y el 38% de los pacientes con gastrinomas y menos del 3% de los pacientes con tumores de hipófisis. (4, 5).

Se trata de un síndrome autosómico dominante de penetrancia elevada afectando a prácticamente el 100% de los pacientes a los 50 años ⁽¹⁻³⁾

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas del síndrome MEN1 dependerán del tipo de tumor que se desarrolle y de sus productos de secreción. Los tumores de paratiroides producen hiperparatiroidismo clínico y son el hallazgo más frecuente del síndrome afectando al 95% de los pacientes. Los tumores de islotes pancreáticos pueden ser gastrinomas, insulinomas, glucagonomas, VIPomas y también tumores neuroendocrinos

pancreáticos no funcionantes. Estos tumores afectan globalmente al 40-70% de los pacientes. Los tumores de la hipófisis anterior consisten en prolactinomas, tumores productores de GHRH, y también pueden ser no funcionantes. Afectan al 30-40% de los pacientes. Por otra parte, los pacientes MEN1 también pueden desarrollar otros tumores (adrenocorticales, lipomas, tumores carcinoides, meningiomas, alteraciones de colágenos, angiofibromas faciales...). La combinación de estas afectaciones glandulares y sus respectivos hallazgos patológicos como es la hiperplasia o la presencia de múltiples adenomas de las glándulas paratiroides pueden ser diferentes entre los miembros de una misma familia.

Sin vigilancia ni tratamiento, el 50% de los pacientes MEN1 habrá fallecido a los 50 años y la principal causa de muerte en estos pacientes es un tumor maligno o las secuelas de la enfermedad ⁽⁴⁻⁷⁾. Aunque el pronóstico de los pacientes con síndrome MEN1 ha mejorado considerablemente con la introducción de antiácidos para el tratamiento del gastrinoma y del Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), un estudio reciente sugiere que el 70% de los pacientes fallecerá por causas directamente relacionadas con el Síndrome ⁽⁴⁾. De esta manera, actualmente la primera causa de muerte en estos pacientes son los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de síndrome MEN1 es clínico y se establece por:

- la presencia de 2 ó más de los tres tumores siguientes: adenoma paratiroides, tumor enteropancreático o adenoma de la hipófisis
- la presencia de uno de los tumores anteriores en un familiar de primer grado de un paciente con diagnóstico clínico de MEN1
- la identificación de una mutación en línea germinal en un paciente incluso en fase asintomática.

ESTUDIO GENETICO

El gen *MEN1* está localizado en el cromosoma 11q13 y consiste en 10 exones que codifican una proteína de 610 aminoácidos, la menina, que regula la transcripción, la estabilidad del genoma, la división celular y la proliferación celular.

Se ofrecerá a todo paciente con diagnóstico clínico de MEN1 de presentación típica y atípica (por ejemplo hiperparatiroidismo multiglandular) (NE4/C). El estudio genético ha permitido identificar que el 10% de los pacientes sindrómicos presentarán una mutación de novo ^(2,4)

El estudio genético se realizará previamente al inicio screening para reducir los costes económicos (NE4/C).

Como en toda herencia autosómica dominante, los estudios directos en familiares tienen una probabilidad de detectar mutación de un 50%.

La edad de realización del estudio genético incluye a la infancia pues existen casos de tumores malignos a los 5 años de edad asociados a mutaciones en MEN (NE4/C).

ALTERNATIVAS CLINICAS QUE SE PUEDEN OFRECER en el seguimiento orientado a reducir la morbimortalidad.

Las recomendaciones que ofrecemos se basan en la actualización de las Recomendaciones Práctica Clínica para MEN1 publicadas en 2012 en la revista Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. En esta actualización los autores, líderes de opinión reconocidas en endocrinopatías y MEN1 realizaron una revisión sistemática de la literatura para establecer una serie de recomendaciones. Estas guías, por tanto, nos ofrecen recomendaciones con niveles de evidencia tipo 4 (paneles de expertos) con pero sin poder extraer grados de recomendación en todos los casos por la falta de estudios de impacto que aporten evidencia científica y estando siempre sujetos a variaciones en función del grado clínico de sospecha.

En la actualidad existe escasa evidencia científica de estudios prospectivos y bien diseñados para evaluar específicamente los métodos de diagnóstico y detección precoz en el síndrome MEN1. Es por eso que la mayoría de recomendaciones se basan en opiniones de expertos en el campo bien balanceadas más que en la evidencia científica que, dada la ausencia de ensayos clínicos controlados (difíciles de llevar a cabo en patología poco frecuente) sería considerada muy débil ^(8, 9).

No existen guías formales para el seguimiento de los portadores de mutación, se basan en recomendaciones de expertos ⁽¹⁰⁾. Existe evidencia actual de nivel de evidencia 4 para realizar a los portadores sanos pruebas bioquímicas y radiológicas, estando siempre el protocolo sujeto a futuras modificaciones en corto plazo de tiempo:

Las exploraciones bioquímicas y radiológicas en los pacientes con alto riesgo de desarrollar MEN1 se resumen en esta tabla ⁽¹⁰⁾:

TABLE 2. Suggested biochemical and radiological screening in individuals at high risk of developing MEN1

Tumor	Age to begin (yr)	Biochemical test (plasma or serum) annually	Imaging test (time interval)
Parathyroid	8	Calcium, PTH	None
Pancreatic NET			
Gastrinoma	20	Gastrin (\pm gastric pH)	None
Insulinoma	5	Fasting glucose, insulin	None
Other pancreatic NET	<10	Chromogranin-A; pancreatic polypeptide, glucagon, VIP	MRI, CT, or EUS (annually)
Anterior pituitary	5	Prolactin, IGF-I	MRI (every 3 yr)
Adrenal	<10	None unless symptoms or signs of functioning tumor and/or tumor >1 cm are identified on imaging	MRI or CT (annually with pancreatic imaging)
Thymic and bronchial carcinoid	15	None	CT or MRI (every 1–2 yr)

EUS, Endoscopic ultrasound. [Adapted from P. J. Newey and R. V. Thakker: Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. *Endocr Pract* 17(Suppl 3):8–17, 2011 (21), with permission. © American Association of Clinical Endocrinologists. And from R. V. Thakker: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Translational Endocrinology and Metabolism*, Vol 2. (edited by R. P. Robertson and R. V. Thakker), The Endocrine Society, Chevy Chase, MD, 2011, pp 13–44 (5), with permission.]

Tumores de Paratiroides ⁽¹⁰⁾ :

- Concentración PTH y Ca⁺⁺ en plasma anual (NE4/C) desde los 8 años.
- Cirugía: siempre por un equipo de cirugía entrenado con paratiroidectomía subtotal –al menos 3.5 glándulas- o paratiroidectomía total. Se debe considerar la posibilidad de autotransplante en todos los casos. No existe un consenso sobre el momento más adecuado a realizarlo (NE4/C).
- Se recomienda realizar tiemectomía transcervical en el momento de la paratiroidectomía (NE4/C).
- No se recomienda realizar paratiroidectomía mínimamente invasiva dado que los pacientes presentan típicamente afectación multiglandular (NE4/C).

Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos ⁽¹⁰⁾:

- Evaluación anual de perfil hormonal pancreático: iniciar insulina con niveles de glucosa asociados desde los 5 años ; glucagón, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático y cromogranina A antes de los 10 años y añadir gastrina y pH a partir de los 20 años (NE4/C).
- RM anual abdominal (vigilancia duodenopancreática) preferido al TC abdominal ó Ecografía Endoscópica. Se recomienda iniciar estudio por imagen antes de los 10 años (NE4/C).
- La curación de cada uno de los tumores se basa en la cirugía siempre que sea posible (NE4/C). No obstante, previamente a la cirugía siempre hay que hacer un amplio despistaje de enfermedad metastásica.
- Gastrinoma: la indicación de cirugía podría ser curativa para tumores

localizados en páncreas siempre que se realizara por un equipo de cirugía endocrina entrenado (NE4/C). No obstante, la mayoría de pacientes presenta múltiples gastrinomas submucosos duodenales en los que el manejo clínico resulta controvertido. En estos casos se sugiere el manejo médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) para la mayoría de los pacientes y la valoración de los análogos de la somatostatina para disminuir la secreción gástrica (NE4/C). Existe la posibilidad en centros muy entrenados de realizar excisión local de estos tumores, la duodenectomía o la duodenopancreatectomía en casos excepcionales que pueden aumentar. Pese a que la pancreaticoduodenectomía ofrecería la posibilidad más alta de curación en pacientes MEN1, no se recomienda su realización por su elevada morbimortalidad.

- Gastroscopia periódica en pacientes (NE4/C) con hipergastrinemia para descartar presencia de úlcera péptica o tumor carcinoide (NE4/C).
- Manejo de los tumores pancreáticos no funcionantes: es controvertido. Se recomienda considerar la cirugía en aquellos mayores de 1 cm o en aquellos que hallas crecido de forma significativa en 6-12 meses (NE4/C).

Tumores de hipófisis ⁽¹⁰⁾:

- Evaluación anual de perfil hormonal hipofisario: prolactina, IGF-1 a partir de los 5 años (NE4/C).
- RM hipofisaria cada 3-5 años a partir de los 5 años (NE4/C).
- En pacientes con hallazgos anormales se deberían ampliar los estudios hormonales del eje hipotálamo hipofisario (NE4/C).
- Su tratamiento es similar al de los casos esporádicos consistiendo en agonistas dopaminérgicos para el prolactinoma, octotride o lanreotide para tumores GHRH y preferido a la hipofisectomía selectiva transesfenoidal y reservando la radioterapia para tumor residual irreseccable (NE4/C).

Tumores de timo, Tumores Neuroendocrinos Broncopulmonares y gástricos ⁽¹⁰⁾:

- RM de tórax cada 1-2 años o TC de baja irradiación a partir de los 15 años (NE4/C).
- Gastroscopia con toma de biopsias cada 3 años en aquellos pacientes con hipergastrinemia para descartar úlcera péptica o tumor carcinoide gástrico tipo II (NE4/C).
- La evaluación por ecoendoscopia se puede valorar en los casos de sospecha

para apoyar el diagnóstico (NE4/C).

- La resección del tumor cuando es posible, es curativa (NE4/C). En el tumor carcinoide gástrico las lesiones menores de 10 mm pueden seguir vigilancia endoscópica. Las mayores de 10 mm requieren resección endoscópica si es posible o gastrectomía parcial o total en función de su tamaño.
- No se ha establecido el empleo de análogos de la somatostatina en tumores carcinoides gástricos tipo II (NE4/C).

Tumores adrenales ⁽¹⁰⁾:

- RM abdominal cada 3 años (recomendación mínima), acompañando a la vigilancia de tumores neuroendocrinos pancreáticos a iniciar antes de los 10 años (NE4/C).
- Seguimiento anual si aparecen lesiones adrenales buscando hallazgos compatibles con malignidad (imágenes revisadas por radiólogos expertos) (NE4/C).
- Evaluación bioquímica: sólo para aquellos pacientes con tumores > 10 mm buscando hiperaldosteronismo e hipercortisolemia (NE4/C).
- Su tratamiento es similar al de los casos esporádicos. La cirugía es de elección en tumores funcionantes y en los no funcionantes de características atípicas, mayores de 4 cm o con crecimiento significativo en un intervalo de 6 meses (NE4/C).

Los expertos incluyen en su actualización la recomendación formal de que la valoración y seguimiento tanto los pacientes como de sus familiares, se lleve a cabo por *centro de referencia* expertos en el manejo clínico del síndrome dado el amplio espectro de síntomas y la elevada complejidad del diagnóstico, screening y tratamiento. Los pacientes con síndrome MEN1 y manifestaciones clínicas debieran ser valorados cada 3-6 meses y sus familiares asintomáticos al menos de forma anual con un protocolo adecuado.

Existen en la actualidad influyentes plataformas para asesoramiento y apoyo a los pacientes y se les debe orientar hacia estas fuentes para obtener una información adecuada como es la Asociación de Pacientes con Neoplasia Endocrina; *Association of Multiple Endocrine Neoplasia Disorders (AMEND), UK*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells Jr SA, Marx SJ 2001 **Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2.** *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658–5671
2. **Thakker RV 2010 Multiple endocrine neoplasia type 1.** In: **De Groot L, Jameson JL, eds.** *Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2719–2741
3. **Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, Schneyer U, Goretzki P, Raue F, Dralle H 2007 Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:613–622
4. **Goudet P, Murat A, Biquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruszniewski P, Niccoli P, Me´ne´gaux F, Chabrier G, BorsonChazot F, Tabarin A, Bouchard P, Delemer B, Beckers A, Bonithon-Kopp C 2010 Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients.** *World J Surg* 34:249–255
5. **Geerdink EA, Van der Luijt RB, Lips CJ 2003 Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening?** *Eur J Endocrinol* 149:577–582
6. **Dean PG, van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Harmsen WS, Ilstrup DM 2000 Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death?** *World J Surg* 24:1437–1441
7. **Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells Jr SA, Norton JA 1998 Lethality of multiple endocrine neoplasia type I.** *World J Surg* 22:581–586; discussion 586–587
8. **Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schu¨nemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams Jr JW, Zaza S 2004 Grading quality of evidence and strength of recommendations.** *BMJ* 328:1490
9. **Swiglo BA, Murad MH, Schu¨nemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM 2008. Case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system.** *J Clin Endocrinol Metab* 93:666–673
10. **Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1).** *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2990-3011.

SÍNDROME FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA HEREDITARIO

DEFINICION DEL SÍNDROME

Un feocromocitoma es un tumor que se origina en las células cromafines de la médula adrenal y que habitualmente produce catecolaminas: adrenalina, noradrenalina y dopamina, aunque ocasionalmente pueden ser silentes. Los paragangliomas son tumores derivados de los paraganglios extra-adrenales del sistema nervioso parasimpático. En la clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud se utiliza el término *feocromocitoma* exclusivamente para tumores que surgen de la médula suprarrenal y *paraganglioma extra suprarrenal* para tumores similares que surgen en otras localizaciones. Entre el 80-85% de los tumores de cromafines son feocromocitomas; mientras que sólo el 15-20% son paragangliomas. Se trata pues de tumores muy raros, con una incidencia de 1:30.000-1:100.000 en la población general. Se estima que representan el 0,03% de todos los tumores del cuerpo y el 0,6% de los tumores de cabeza y cuello.

Aproximadamente una tercera parte (rango de 10-50% según series) de ellos son hereditarios, con un patrón de herencia autosómica dominante y un fenómeno de *imprinting* materno en los casos asociados a mutación en el gen *SDHD* ⁽¹⁾. La probabilidad de encontrar una mutación en línea germinal en los pacientes con paraganglioma es del 50%. Las primeras recomendaciones desde la Sociedad Americana de Oncología Médica de incluir el estudio genético del Paraganglioma se publican en 2003 ⁽²⁾.

INCIDENCIA ESTIMADA DEL SÍNDROME EN LA POBLACIÓN

Los paragangliomas son tumores raros, aunque no existen datos epidemiológicos de nuestro medio, podemos extrapolar los datos de incidencia referidos anteriormente.

La incidencia anual en la Comunidad Valenciana (CV) es de 50-150 paragangliomas / año, de los que una cuarta parte serían hereditarios: máximo de 37/año, límites 12 – 37 / año. Haciendo estimaciones medias correspondería a unos 25 casos hereditarios/año en la CV. Cada caso se estima que podría llevar al estudio de 4 familiares, que es el tamaño medio de las familias estudiadas en el programa. En nuestra comunidad se estudian al año entre 50-150 pacientes y los 12-37 de ellos que presentarían alguna mutación darían lugar al estudio de 50-150 familiares. En total, 100-300 personas requieren estudio genético por este síndrome, lo que puede supone aproximadamente un 3 % de las consultas en las unidades de consejo genético de la CV.

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA DETECCIÓN DE LAS FAMILIAS CON FEOCROMOCITOMA PARAGANGLIOMA FAMILIAR

La detección precoz de estos tumores que en muchas ocasiones segregan catecolaminas es crucial para evitar morbilidad cardiovascular y la mortalidad que al diagnóstico en casos índice puede ser muy alta. En otros casos, dejados evolucionar, pueden causar síntomas por efecto masa o por extensión a órganos adyacentes. La detección de una mutación en el caso índice resultará en el diagnóstico precoz de otros miembros de la familia. Por otra parte, algunos paragangliomas tienen elevado potencial de malignización definido por la presencia de metástasis en tejido no cromafin. La prevalencia de malignidad está entre el 10-17 %, siendo mayor en aquellos pacientes con mutación en el gen *SDHB*, donde las metástasis se estiman en el 40% de los paragangliomas.

Desde el año 2003, varios estudios han reportado la identificación de mutaciones en línea germinal de *SDHB* como factor pronóstico de malignidad y baja supervivencia en pacientes con feocromocitoma y paraganglioma. El 30 % de los pacientes con enfermedad metastásica presentan una mutación patogénica en el gen *SDHB*, en algunos casos llegando hasta el 36%⁽³⁾. En población pediátrica este índice es mucho mayor.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome feocromocitoma y paraganglioma hereditario es en base a exploración médica, historia familiar, pruebas bioquímicas, estudios de imagen y diagnóstico genético.

El examen médico incluye:

- Síntomas de un exceso de catecolaminas, como elevación en la presión arterial, cefalea, episodios de sudoración profusa, palpitaciones, palidez y ansiedad.
- Sintomatología paroxística, desencadenada por cambios en la posición corporal, incremento de la presión intra-abdominal, medicación, inducción anestésica, ejercicio.
- Evidencias de paragangliomas en la base del cráneo y cuello, crecimiento de masas asintomáticas o asociadas a síntomas provocados por el tamaño y localización de los tumores, como pérdida de audición unilateral, tos, ronquera en la voz, dificultad en la deglución, dolor y/o dificultad en la movilidad de la lengua.

Las pruebas bioquímicas deben incluir la determinación de metanefrinas libres en plasma o las metanefrinas fraccionadas en la orina tras 24 horas. Evidencias derivadas de estudios publicados indican una mayor sensibilidad en la determinación de metanefrinas en plasma y orina frente a las catecolaminas, estos estudios muestran una alta sensibilidad y especificidad para las metanefrinas fraccionadas en orina determinadas por espectrometría de masas.

Cuando hay una clara evidencia de bioquímica se recomiendan los estudios de imagen para localizar la lesión. La técnica de tomografía computerizada muestra una excelente resolución espacial para tórax, abdomen y pelvis, los tomógrafos modernos pueden detectar tumores de 5 mm o superiores. Aunque algunos estudios muestran que la sensibilidad del TAC para tumores extra-adrenales, residuales, recurrentes o metastáticos es inferior a la resonancia magnética. Para la detección de paragangliomas de la base del cráneo y cuello la resonancia magnética tiene una sensibilidad entre 90 y 95 %. En cambio el uso de ultrasonidos no está recomendado por su baja sensibilidad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Considerando que existen pocos datos clínicos para la selección de las familias, el número de pacientes es pequeño y el porcentaje de casos hereditarios elevado, se plantea la realización de estudio genético a todos los pacientes afectados de feocromocitoma y paraganglioma. (NE 1b/A).

Al menos un tercio de los pacientes con paraganglioma tendrá una mutación en línea germinal. De acuerdo con el panel de expertos la recomendación de hacer el estudio genético en cada paciente no implica que se haga en todos los pacientes. En particular, y dada la situación económica actual, el estudio genético tiene un valor muy limitado en pacientes con feocromocitoma unilateral sin hallazgos sindrómicos, sin malignidad confirmada y sin historia familiar sugestiva. Los costes derivados del estudio genético probablemente serán mucho menos con la implantación de los nuevos métodos de secuenciación masiva.

Dado que no existe acuerdo sobre la edad corte a la que se debería hacer estudio genético se sugiere que al menos se debería realizar en los siguientes casos:

- Niños con feocromocitoma o paraganglioma: la probabilidad de encontrar mutación es particularmente alta.
- Todo feocromocitoma extraadrenal; paraganglioma: probabilidad 5 veces mayor que en la localización adrenal.

- Para el feocromocitoma sin historia familiar: se recomienda sólo en pacientes jóvenes (< 45 años: la probabilidad de encontrar una mutación en línea germinal es 5 veces mayor que en mayores de 45 años) o en caso de bilateralidad.

El paraganglioma puede formar parte de 6 síndromes hereditarios autosómicos dominantes: Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), enfermedad de VHL (VHL), Carcinoma renal con mutación en *SDHB*, Triada de Carney (paragangliomas, tumores del estroma gástrico, condromas pulmonares) y Síndrome de Carney-Stratakis (paragangliomas y sarcomas del estroma gástrico), por lo que no en todos los casos se iniciará el estudio por los genes *SDH*, la localización y el tipo tumoral debe ayudar a la selección del gen por el que se inicia el estudio genético.

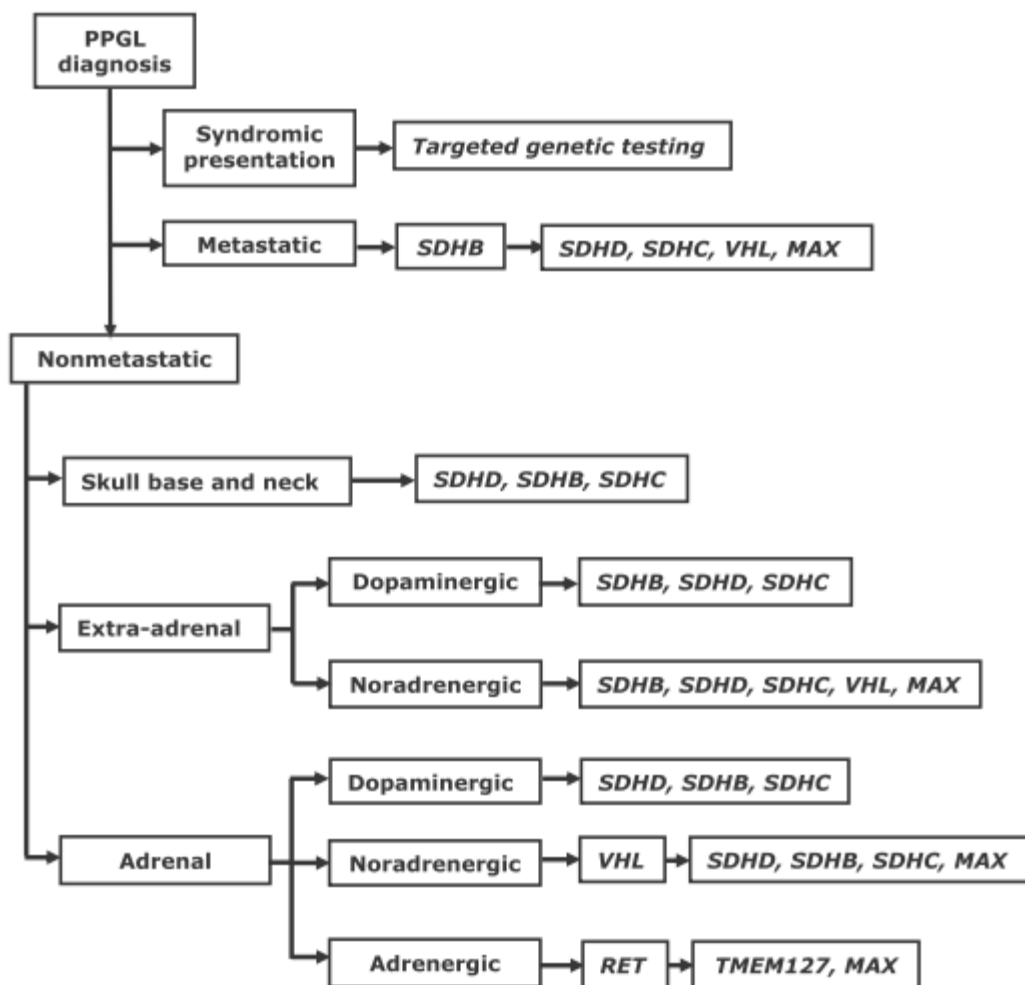


Figura 1: Algoritmo de toma de decisiones para el estudio genético del caso índice de síndrome Feocromocitoma y Paraganglioma hereditario. Adaptado de Jacques W. M. Lenders, et al. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):1915–1942

Con la evidencia actual, después de una revisión sistemática, considera que *el nivel de evidencia no es suficiente para el estudio de todos los genes de susceptibilidad conocidos actualmente*. Del mismo modo se sugiere que este algoritmo quedará obsoleto con la aplicación de los nuevos métodos de secuenciación masiva. La recomendación actual es estudiar en todo paciente con feocromocitoma y paraganglioma los genes *SDHx*.

ESTUDIO GENÉTICO DEL SÍNDROME

Desde 1990, se han identificado 14 genes diferentes de susceptibilidad responsables del síndrome Feocromocitoma y Paraganglioma hereditario: *NF1*, *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *EGLN1/PHD2*, *KIF1B*, *SDH5/SDHAF2*, *IDH1*, *TMEM127*, *SDHA*, *MAX* y *HIF2*⁽⁴⁾. De todos ellos, el gen *RET* (Neoplasia Endocrina Múltiple 2) y *VHL* (enfermedad de Von-Hippel-Lindau) y los genes que codifican para las subunidades del complejo enzimático mitocondrial Succinato deshidrogenasa (*SDHx*) se estudian dentro del programa de cáncer hereditario de la Comunidad Valenciana. Del resto de genes actualmente hay pocos datos clínicos y el beneficio de su estudio puede ser marginal hasta la implantación de las técnicas de secuenciación masiva.

La probabilidad de detectar una mutación dependerá de la carga familiar se estima que estará alrededor de un 30 % en los estudios iniciales en las familias seleccionadas. Los datos extraídos de estudios poblacionales dicen que hasta un tercio de los pacientes afectados de paraganglioma aparentemente esporádicos presentan mutaciones en algún gen implicado en el síndrome. Este porcentaje se eleva hasta el 79% en pacientes con historia familiar positiva y es de un 54% en pacientes con paragangliomas de cabeza y cuello. Los paragangliomas de cabeza y cuello hereditarios se asocian casi exclusivamente a mutaciones en línea germinal de los genes *SDHB*, *SDHC* y *SDHD*^(5, 6). El orden para el estudio genético en el caso índice viene definido en el algoritmo de la figura 1^(7, 8).

El estudio genético se realizará sobre DNA genómico de línea germinal e incluirá análisis de la secuencia codificante y las uniones intrón-exón en cada uno de los genes implicados. También se realizarán análisis de grandes deleciones y reordenamientos genéticos de los *loci* implicados en el síndrome.

CONSEJO GENÉTICO

Como en toda herencia autosómica dominante, los estudios directos en familiares tienen una probabilidad de detectar mutación de un 50%. Las mutaciones en el gen *SDHD* presenta efectos de *imprinting* materno y, en general, causan enfermedad cuando la mutación se hereda del padre. Por tanto, un individuo que hereda una mutación en *SDHD* de su madre tiene bajo riesgo de desarrollar la enfermedad, pero no nulo, y en cambio alto riesgo si la hereda la mutación del padre, en ambos casos la probabilidad de transmitir el alelo mutado causante del síndrome a su descendencia es del 50%.

Cuando no se detecta la mutación identificada en el caso índice en el DNA de sus padres, hay dos posibles explicaciones, o bien es una mutación *de novo* en el probando o bien por mosaicismo en línea germinal de uno de los padres. La proporción de mutaciones *de novo* en los genes del síndrome no se conoce con exactitud. El mosaicismo en línea germinal en el síndrome no se ha descrito en ningún caso, pero esto no descarta que pueda suceder. Por tanto, en caso de que la mutación detectada en el caso índice no se detecte en sus padres, el riesgo de los hermanos es bajo, pero mayor que la población general, por la posibilidad de mosaicismo en línea germinal. También se deben considerar otras explicaciones para esta situación, como la paternidad o maternidad alternativa, por ejemplo, con reproducción asistida, o una adopción no revelada.

La edad de realización del estudio genético incluye a la infancia pues existen casos de tumores malignos entre los 5-10 años de edad asociados a mutaciones en *SDHD* y *SDHB*, en los niños se recomienda inicio de las medidas de vigilancia a esta edad.

ALTERNATIVAS CLÍNICAS EN EL SEGUIMIENTO ⁽⁹⁾

No existen guías formales para el seguimiento de los portadores de mutación. Se recomienda realizar a los portadores sanos pruebas bioquímicas y radiológicas, estando siempre el protocolo sujeto a futuras modificaciones en corto plazo de tiempo:

- Determinación de metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas con carácter anual.
- Control de la tensión arterial.
- Determinar catecolaminas y metanefrinas en plasma mediante la técnica de espectrometría de tandem masas anualmente.
- Exploración ORL por un otorrino entrenado anualmente.
- Realizar Resonancia Magnética Nuclear cervico-toracico-abdomino-pélvico ó TAC de baja irradiación, pero en ningún caso TAC convencional debido a la especial sensibilidad a la radiación ionizante de los pacientes con mutación en línea germinal. Bianual
- En los portadores de mutaciones en *SDHB* que hayan presentado un tumor que haya sido resecado, dado el potencial mayor de malignidad se recomienda una frecuencia de vigilancia mayor (ambas pruebas anuales). En niños portadores de mutación

Las pruebas bioquímicas deben ser anuales:

- Determinación de metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas con carácter anual desde los 5 años.
- Exploración ORL por un otorrino entrenado anualmente.
- Resonancia Magnética abdominal anual desde los 7 años. A partir de los 15 años, RM cervical y torácica cada 3 años y proseguir RM abdominal anual.
- En niños portadores de mutación en *SDHD* la RM cervical se realizará cada 2 años desde los 7 años (sólo si son hijos de varón portador).

Se ha de añadir una última consideración, dado que estos tumores puedan provocar síntomas profusos y poco específicos, los pacientes con un feocromocitoma o paraganglioma secretor pueden llegar a realizar múltiples consultas médicas hasta que se llega al diagnóstico del tumor. Resulta muy complejo realizar el cálculo derivado de estas consultas y del consumo de fármacos dada la heterogeneidad y singularidad de

cada uno de los casos. Sin duda el conocer la predisposición a estos tumores puede concretar y acelerar su diagnóstico disminuyendo el consumo de asistencia sanitaria.

Addendum recomendaciones panel de expertos:

El panel de expertos recomienda el empleo de técnicas de bioquímica de última generación en la detección de metanefrinas fraccionadas (cromatografía líquida con espectrometría o por métodos electroquímicos y no por otros métodos convencionales.

(9)

Metanefrinas fraccionadas en plasma u orina de 24 horas anual *, **.

Imagen:

Se recomienda, en los casos con evidencia de alteración de los niveles de metanefrinas en sangre u orina siempre que se utilicen los métodos recomendados con RMN cervico-torácico-abdomino-pélvico ***

En caso de no poder determinar metanefrinas por las técnicas recomendadas entonces se realizará RM cervico-torácico-abdomino-pélvico bianual.

En los portadores de mutaciones en *SDHB* que hayan presentado un tumor que haya sido resecado, dado el potencial mayor de malignidad se recomienda una frecuencia de vigilancia mayor (ambas pruebas anuales).

Exploración ORL y TA (por ORL entrenados)

En casos de fenotipo cáncer de riñón o tumor GIST se recomienda seguimiento abdominal

RM abdominal anual desde los 7 años.

A partir de los 15 años, RM abdominal cada 2 años

* El estudio de metanefrinas fraccionadas en plasma y/o orina se realizará mediante cromatografía líquida con espectrometría o por métodos electroquímicos y no por otros métodos convencionales. La extracción de sangre para medir las metanefrinas fraccionadas en plasma se realizará con el paciente tumbado en posición supina.

** En niños portadores de mutación, las pruebas bioquímicas se recomienda la realización de metanefrinas fraccionadas en orina de de 24 horas desde los 5 años

*** EN NINGÚN CASO se realizará TAC CONVENCIONAL en el estudio inicial de extensión debido a la especial sensibilidad a la radiación ionizante en pacientes portadores de mutación en línea germinal

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO classification of tumours). Lyon, France: World Health Organization; 2004.
2. American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21:2397-406.
3. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. [Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas](#). *Endocr Relat Cancer*. 2011 Dec 1;18(6):R253-76. doi: 10.1530/ERC-11-0170. Print 2011 Dec. Review.
4. Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genetics* 2012 Jan-Feb; 205 (1-2):1-11
5. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley TA, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng C. European-American Paraganglioma Study Group. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004; 292 (8):943.
6. Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peçzkowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M, Salzman M, Hoffmann MM, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, Forrer F, Välimäki M, Kawecki A, Szutkowski Z, Schipper J, Walz MK, Pigny P, Bauters C, Willet-Brozick JE, Baysal BE, Januszewicz A, Eng C, Opocher G, Neumann HP, European-American Paraganglioma Study Group. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA*. 2005; 294 (16):2057.
7. Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (8):2851.
8. Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Müssig K, Muresan M, Schäffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klose S, Fottner C, Forrer F, Plöckinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HP, European-American Pheochromocytoma Study Group. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15(20):6378
9. Jacques W. M. Lenders, Quan-Yang Duh, Graeme Eisenhofer, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Stefan K. G. Grebe, Mohammad Hassan Murad, Mitsuhide Naruse, Karel Pacak, and William F. Young, Jr. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):1915–1942.

EVALUACIÓN PSICOLÓGICA DEL PACIENTE Y LOS FAMILIARES

INTRODUCCIÓN

Debido a los avances en biología molecular se han podido identificar varios genes de predisposición de algunos tipos de cánceres ¹. A pesar, de los potenciales beneficios médicos que aporta la realización del consejo genético oncológico como son la reducción de la incertidumbre acerca del riesgo, la posibilidad de incrementar o reducir las medidas de seguimiento, dependiendo de los resultados del test genético, así como la puesta en marcha de medidas preventivas o de detección precoz para la enfermedad en caso de que sea necesario, no podemos dejar de lado las consecuencias, no solo psicológicas, sino éticas, sociales y legales que conlleva el estudio genético ^{2,3}.

Lerman (1997) ⁴ indica que la información del consejo genético oncológico se diferencia de otras de carácter médico en cuatro aspectos psicológicos, estos son:

- La inseguridad de un diagnóstico ya que la información genética es probabilística e incierta (incluso un resultado positivo de mutación no garantiza un diagnóstico seguro).
- Un control limitado o invasivo de la enfermedad (Ej.: cirugías profilácticas de mama u ovario).
- Resultados que potencian posibles eventos estresantes futuros.
- La transmisión de la susceptibilidad genética de generación en generación, puede originar sentimientos de culpa, dificultades de comunicación entre los miembros de una misma familia.

Además, comenzar un estudio genético, conlleva una toma de decisión de importante trascendencia vital. Las implicaciones del resultado tanto para el probando como para la familia pueden provocar reacciones emocionales que dependiendo de su intensidad y duración las consideraremos normales o susceptibles de tratamiento psicológico ⁵⁻¹¹.

PROBLEMAS PSICOLÓGICOS ASOCIADOS AL CÁNCER HEREDITARIO

Ansiedad	Incertidumbre generada pre y post resultado. ¹²
Temor	Debido a la preocupación y a la sobreestimación del riesgo el temor puede ser muy intenso.
Vulnerabilidad	Sentimiento de pérdida de la propia salud y/o de otros familiares.
Sobre-estimación del riesgo	Convencimiento de que van a desarrollar cáncer; que van a ser portadores.
Hipervigilancia	atención a cualquier síntoma físico o cambio corporal que puedan asociar con el cáncer; aumento de pruebas innecesarias en mujeres no portadoras (13)
Angustia	A enfrentarse a procesos ya compartidos con otros familiares afectos.
Impotencia	Sensación de que no se puede hacer nada por evitar una enfermedad que consideran estar ya predestinados a sufrir.
Culpabilidad	Sentirse culpables por temor a haber transmitido la mutación genética a sus hijos. En los casos en los que ellos no desarrollan la enfermedad pero sí otros miembros de la familia que también estaban en riesgo.
Culpa del superviviente	Especialmente en mujeres que no desarrollan la enfermedad pero sí otros miembros de la familia que también estaban en riesgo.
Rabia	Dirigida hacia los predecesores por haberles transmitido el gen mutado y, a la vez, los sentimientos de culpa por enfadarse con éstos, especialmente si han fallecido por la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el estado emocional del usuario, en las diferentes etapas del asesoramiento genético, orientar y/o tratar en los casos necesarios así como favorecer su adaptación psicológica y adherencia a las medidas de seguimiento y de reducción de riesgo.

Objetivos específicos

- Valoración de las implicaciones personales y familiares del cáncer hereditario para la toma de decisiones
- Detectar la presencia de trastornos psicológicos o psiquiátricos que pueden interferir en la toma de decisiones y buena adaptación al resultado de la prueba y medidas preventivas.
- Tratar las alteraciones psicológicas derivadas del estudio.

METODOLOGIA

Evaluación 1 (E1) (Evaluación pre-estudio) ⁵

Casos a evaluar: Todos los usuarios en los que haya indicación médica de estudio genético.

Contenidos a evaluar:

- Comprensión de la información que se le ha proporcionado. ¹⁴
- Comprobar si ha tomado una decisión, con respecto al inicio del su estudio genético y la firmeza de la misma.
- La experiencia previa con la enfermedad y la repercusión que ha tenido sobre su persona.
- Pérdidas recientes o duelos no resueltos.
- Creencias erróneas y expectativas del cliente con respecto al resultado.
- Motivo para iniciar el estudio, es importante que la persona no venga presionada por el interés de otros familiares.
- Riesgo percibido de tener la mutación genética y de desarrollar un cáncer en el futuro.
- Reacciones emocionales y cognitivas ante el riesgo de cáncer: tristeza, ansiedad, culpa, ira, obsesiones, pensamientos intrusivos, etc.
- Psicopatologías en general, siguiendo los criterios del DSM-IV.

Instrumentos de evaluación:

- Entrevista clínica semi-estructurada (E1)
- Cuestionario General de Salud *General Health Questionnaire* [GHQ28] (Goldberg et al, 1979) ¹⁵.
- Escala de Impacto del Evento Estresantes *Impact of Event Scale* [IES] (Horowitz et al, 1979) ¹⁶.

- Escala de Preocupación de Cáncer *Cancer Worry Scale* [CWS] (Lerman y Schwartz, 1993) ¹⁷.
- Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria [HAD] (Zigmond y Snaith, 1983) ¹⁸.

Informe inicial a adjuntar en la historia clínica del paciente.

En caso de **psicopatología**, se citará para una intervención psicológica o derivará a la unidad correspondiente.

Criterios de intervención ¹⁹⁻²² tras la primera valoración psicológica:

- Puntuaciones de los cuestionarios por encima del punto de corte, completado con impresión clínica global obtenida tras la entrevista.
- Duelos no resueltos por cáncer.
- Dificultades en la toma de decisiones en cuanto a someterse al estudio genético.
- Historia familiar oncológica (nº familiares afectos / nº portadores / nº fallecidos)

Seguimiento 1 (S1) (2 a 4 semanas tras informar del resultado)

Casos de seguimiento: ²³⁻²⁵

- Casos con resultado positivo.
- Casos con resultado no informativo a criterio del equipo asistencial.
- Casos que consideran la cirugía profiláctica

Contenidos a evaluar: ²⁶⁻²⁹

- Significado del resultado para la persona.
- Percepción de riesgo de desarrollar un cáncer.
- Impacto emocional.
- Conocimiento acerca de las medidas preventivas a adoptar.
- Personas con las que ha compartido la información recibida, reacción de éstas ante la información e impacto emocional sobre ella.
- En caso de cirugía profiláctica: toma de decisión informada, expectativa de resultado, imagen corporal, sexualidad, calidad de vida.

Instrumentos de evaluación

- Entrevista clínica semi-estructurada (E2M – E2C)
- GHQ-28, cuestionario de salud general de Goldberg; escala de impacto del evento estresante (IES); escala de preocupación sobre el cáncer (CWS); escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS).

Casos de intervención:

- Afectación emocional
- Conflicto decisional
- Psicopatología

Seguimiento 2 (S2) (12 meses tras seguimiento 1)

Casos de seguimiento:

- Los usuarios evaluados en S1.
- Usuarios que tras la recomendación médica están considerando la cirugía profiláctica.

Instrumentos de evaluación:

- Entrevista clínica semiestructurada (E3).

Contenidos a evaluar: ^{9, 28, 30-32}

- Valorar la repercusión emocional del resultado.
- Detectar dificultades en el cumplimiento de las medidas preventivas/profilácticas aconsejadas.
- Seguimiento del proceso de adaptación a las medidas profilácticas.
- Afectación del estudio a las relaciones familiares.

INTERVENCIÓN Y TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS

La intervención psicológica en familias que presentan una importante carga genética, y por tanto pueden tener experiencias traumáticas con la enfermedad, comienza con la evaluación y seguimientos del probando y posteriormente, según los resultados, realizamos intervenciones específicas tanto con el caso índice como con sus familiares estudiados. Por tanto, la intervención psicológica comienza con la evaluación previa a la extracción y finaliza aproximadamente al año de haber recibido los resultados ³¹⁻³⁴.

El modo de intervención depende de las características del paciente y el problema detectado. Utilizaremos como herramienta terapéutica el counselling²¹ promoviendo el acercamiento a las familias y la salud emocional de las mismas³⁶⁻³⁷.

El tratamiento psicológico se orienta a³⁸:

1. Consolidar y afianzar la toma de decisión previa al comienzo del estudio.
2. Evaluación de la percepción de riesgo y su implicación en la reacción del sujeto evaluado.
3. Relaciones familiares y niveles de comunicación intrafamiliar.
4. Manejo de reacciones emocionales derivadas del estudio genético.

Los tratamientos de elección, para las reacciones emocionales que por su intensidad y/o duración alteran significativamente la calidad de vida de las personas estudiadas o los grupos de mayor riesgo son:

- **Psicoterapia individual**, reducción del estrés psicológico³⁹, así como el entrenamiento en estrategias de afrontamiento o habilidades que mejoren la percepción de control y autonomía.

- **Psicoterapia en grupos de apoyo**, en algunos trabajos se sugiere la necesidad de tratamiento en familias de alto riesgo, ya que la experiencia con la enfermedad puede condicionar la comprensión de la información así como la percepción de riesgo estimado. La intervención grupal puede mejorar: distress emocional, depresión, ansiedad, aflicciones no resueltas⁴⁰⁻⁴¹.

- **Intervenciones psico-educativas:**

OBJETIVO: promover cambios cognitivos y conductuales en el tiempo⁴².

MÉTODO: ofrecer información sobre diferentes aspectos como la salud, manejo de estrés y estrategias de afrontamiento.

PACIENTES MÁS BENEFICIADOS: diagnósticos recientes, primeros estadios de la enfermedad, buen pronóstico⁴³.

Resultados

Reducción en las escalas de fatiga y confusión del POMS	Fawzy F, 1999 ⁽⁴⁴⁾
Mayor espíritu de lucha	Greer, Moorey y Baruch, 1992 ⁽⁴⁵⁾
Mayor empleo de estrategias activas de afrontamiento	Cunningham, Lockoow y Edmonds, 1993 ⁽⁴⁶⁾
Reducción de problemas de sueño	Berglund, Gustafsson y Sjoden, 1994 ⁽⁴⁷⁾
Reducción de los niveles de ansiedad y depresión	Moorey, Greer y Watson, 1994 ⁽⁴⁸⁾
Mejora de la calidad de vida	Payne, Lundberg, Brennan y Holland, 1997 ⁽⁴⁹⁾

- **Psicoterapia relacional:** tiene como objetivo la valoración de la estructura familiar así como la adaptabilidad, cohesión y comunicación del sistema familiar; utilización de la experiencia familiar con la enfermedad en la construcción de una narrativa con significado que favorezca la adherencia ³⁵.

Evaluación familiar a través del uso de genogramas	McGoldrick y Gerson, 2005 (50)
Narrativas familiares acerca del riesgo	Werner-Lin, 2007 (51)
Grupos de discusión multifamiliares	Gonzalez, Steinglass, 2002 (52) Rolland, 2005 (53)

- Psicoterapia cognitivo conductual:

OBJETIVO: mejorar la sintomatología psicológica específica ⁵⁴.

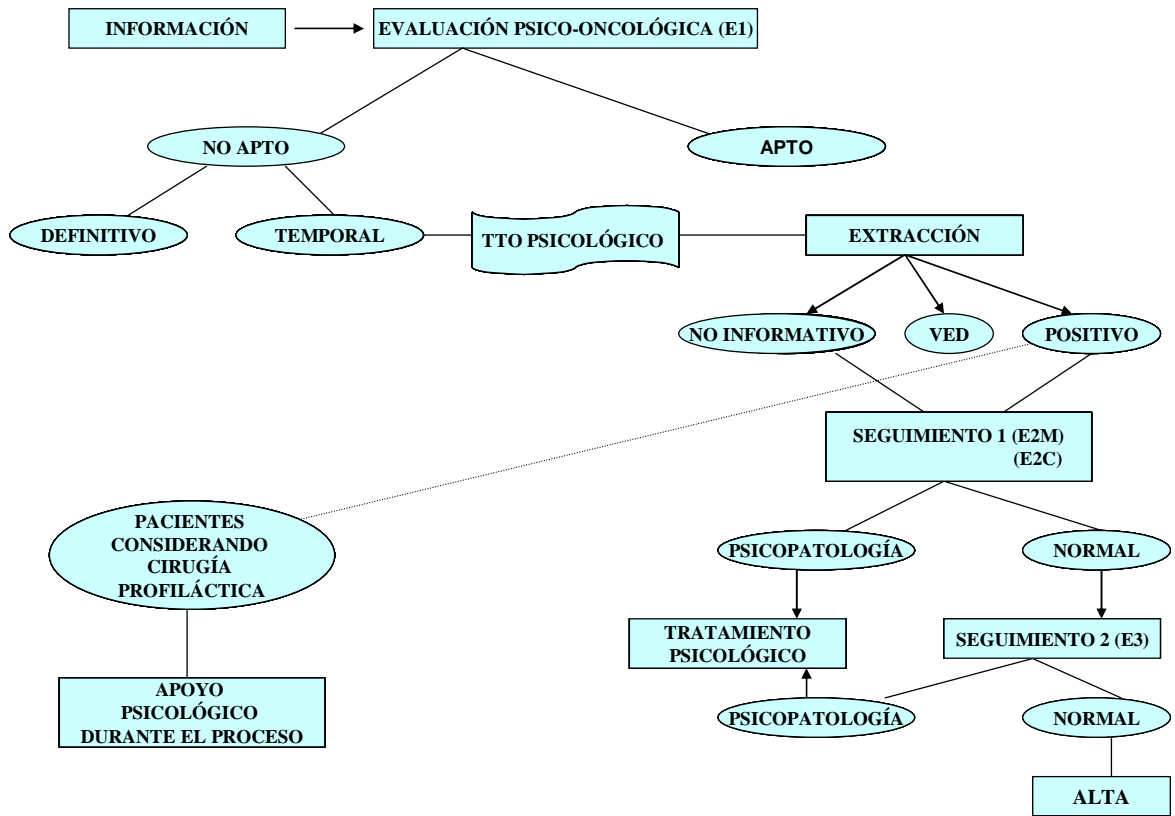
MÉTODO: aplicación de técnicas cognitivo-conductuales a los problemas específicos.

PACIENTES MÁS BENEFICIADOS: aquellos que presentan síntomas reactivos al diagnóstico inicial o tratamientos médicos derivados, y crisis vital reactiva al diagnóstico de la enfermedad intensidad moderada alta.

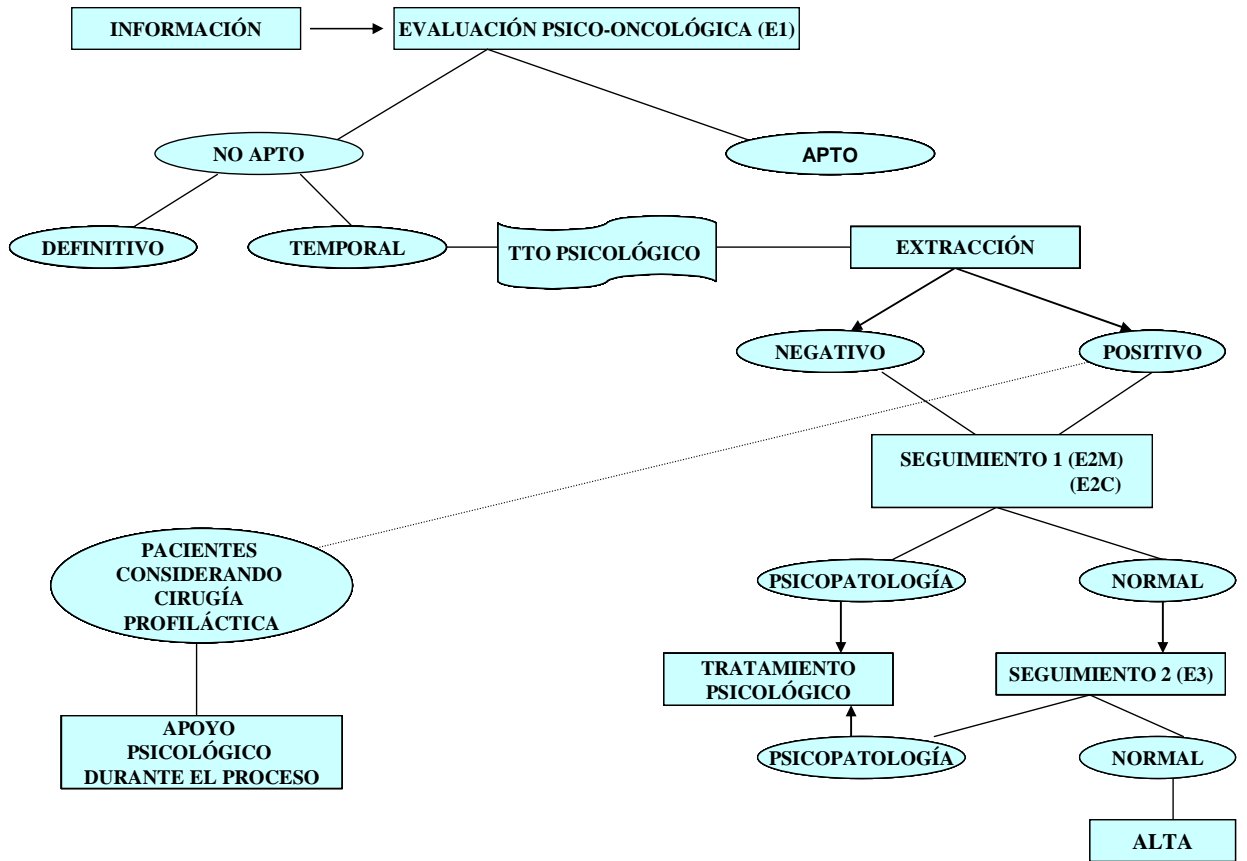
Resultados:

Mejoría de síntomas depresivos, ansiedad y calidad de vida	Osborn et al 2006 ⁽⁵⁵⁾
Aumentar la percepción de control	Osowecki et al 1998 ⁽⁵⁶⁾

Algoritmo 6: Toma de decisiones en casos índice evaluación psicológica



Algoritmo 7: Toma de decisiones en familiares: evaluación psicológica



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American Society of Clinical Oncology. American. 2003. American society of clinical oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 2397-2406.
2. Bish A, Sutton S, Jacobs C, Levene S, Ramirez A y Hodgons S. Changes in psychological distress after cancer genetic counselling: A comparison of affected and unaffected women, *British Journal of Cancer* 2002; 86: 43-50.
3. Botkin JR, Croyle RT, Smith KR et al .A model protocol for evaluating the behavioural and psychosocial effects of BRCA1 testing. *Journal of The National Cancer Institute*. 1996; 88(13): 872-81.
4. Lerman C, Schwartz M, Lin TH, Hughes C, Narod S, Lynch HT. The influence of psychological distress on use of genetic testing for cancer risk. *Journal consult Clin. Psychol.* 1997; 65: 414-420.
5. Cruzado J A, Pérez-Segura P., Olivera H., Sanz R, Hernández V., Suarez A, Mendoza S. Necesidad de tratamiento psicológico en personas con riesgo de cáncer hereditario que inician Consejo Genético. Estudio de variables predictoras. *Psicooncología*. 2005; 2 (2-3), 303-316.
6. Heshka JT, Palleschi C, Howley H, Wilson B, Wells PS. A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing. *Genet Med*, 2008 Jan; 10(1): 19-32.
7. Gil F, Lianes P, Kash KM, Holland JC. Soporte psicológico, consejo genético y alto riesgo hereditario de cáncer. *Oncología*; 1994 17 (11): 463-468.
8. Kash KM, Holland JC, Halper MS, Miller DG. Psychosocial distress and surveillance behaviours of women with a family history of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1992; 8: 24-30.
9. Meiser B, Butow P, Friedlander M, Barrat A, Schnieden V, Watson M, Brown J, y Tucker K. Psychological impact of genetics testing in women for high-risk breast cancer families. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 2025-2031.
10. Watson M, Lloyd S, Davidson J, Meyer L, Eeles R, Ebbs S, Murday V. The impact of genetic counselling on risk perception and mental health in women with a family history of breast cancer. *British J Cancer* 1999; 79: 868-874.
11. Watson M, Foster C, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Davidson R, Mackay J, Morrison PJ, Hopwood P, Evans DG y Psychosocial Study Collaborators. Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre cohort. *British Journal of Cancer* 2004; 91: 1787-1794.
12. DiMillo J(1), Samson A, Thériault A, Lowry S, Corsini L, Verma S, Tomiak E. Living with the BRCA genetic mutation: an uncertain conclusion to an unending process. *Psychol Health Med*. 2013; 18(2): 125-34.
13. Milhabet I(1), Duprez C, Krzeminski A, Christophe V. Cancer risk comparative perception and overscreening behaviours of non-carriers from BRCA1/2 families. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013 Jul; 22(4): 540-8.
14. Cruzado JA, Pérez Segura P, Rojo L, Olivera H, Martínez R, Larsena MP, Pascual AM. Impacto psicológico del consejo genético valorado por el cuestionario de evaluación multidimensional del impacto de riesgo de cáncer (MICRA). Estudio de las propiedades psicométricas del MICRA. *Psicooncología*. Vol. 8, Num. 1, 2011, pp. 125-142.
15. Goldberg, D.P. Hillier, V. F.: A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*. 1979; 9, 139-145.
16. Horowitz, M. Wilner, N. Alvarez, W.W.: Impact of Events Scale: A measure of subjective stress. *Psychosomatic Medicine* 1979; 41, 209-218.
17. Lerman, C, Schwartz, M.: Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1993; 28, 145-155.
18. Zigmond, A. y Snaith R.: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychological Scandinava*, 1983; 67, 361-370
19. Bleiker ema, Hahn EE, Aaronson NK. Psychosocial issues in cancer genetics. *Acta Oncol* 2003; 42: 276-286.
20. Hirschberg AM(1), Chan-Smutko G, Pirl WF. Psychiatric implications of cancer genetic testing. *Cancer*. 2014 Sep 18.
21. Eliezer D(1), Hadley DW, Koehly LM. Exploring psychological responses to genetic testing for Lynch Syndrome within the family context. *Psychooncology*. 2014 May 28.

22. Samama D(1), Hasson-Ohayon I, Perry S, Morag O, Goldzweig G. Preliminary report of the relationship between experience of death of a relative, illness perception, and psychological outcome among BRCA carriers. *Psychol Health Med.* 2014 Dec; 19(6):698-704.
23. Hanoch Y(1), Miron-Shatz T, Rolison JJ, Ozanne E. Understanding of BRCA1/2 genetic tests results: the importance of objective and subjective numeracy. *Psychooncology.* 2014 Oct;23(10):1142-8.
24. Tan MB, Bleiker EM, Menke-Pluymers MB, Van Gool AR, van Dooren S, Van Geel BN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels KC, Klijn JG, Brekelmans CT, Seynaeve C. [Standard psychological consultations and follow up for women at increased risk of hereditary breast cancer considering prophylactic mastectomy.](#) *Hered Cancer Clin Pract.* 2009 Mar 31;7(1):6.
25. Rosenberg SM, Partridge AH. [Contralateral Prophylactic Mastectomy: An Opportunity for Shared Decision Making.](#) *JAMA Surg.* 2014 May 21.
26. Kwong A, Chu AT. [What made her give up her breasts: a qualitative study on decisional considerations for contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors undergoing BRCA1/2 genetic testing.](#) *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(5):2241-7.
27. [Singh K, Lester J, Karlan B, Bresee C, Geva T, Gordon O.](#) Impact of family history on choosing risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol.* 2013 Apr;208(4):32
28. [Hallowell N, Baylock B, Heiniger L, Butow PN, Patel D, Meiser B, Saunders C; kConFab Psychosocial Group on behalf of the kConFab Investigators, Price MA.](#) Looking different, feeling different: women's reactions to risk-reducing breast and ovarian surgery. *Fam Cancer.* 2012 Jun;11(2):215-224
29. Rosenberg SM, Tracy MS, Meyer ME, Sepucha K, Gelber S, Hirshfield-Bartek J, Troyan S, Morrow M, Schapira L, Come SE, Winer EP, Partridge AH. [Perceptions, knowledge, and satisfaction with contralateral prophylactic mastectomy among young women with breast cancer: a cross-sectional survey.](#) *Ann Intern Med.* 2013 Sep 17;159(6):373-81.
30. [Heiniger L, Butow PN, Coll J, Bullen T, Wilson J, Baylock B, Meiser B, Price MA.](#) Long-term outcomes of risk-reducing surgery in unaffected women at increased familial risk of breast and/or ovarian cancer. *Familial Cancer*, 2004, OCT 5
31. Cullen J, Scharwtz MD, Lawrence WF, Selby JV, y Manddelbatt JS. Short-term impact of cancer prevention and screening activities on quality of life. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 943-952.
32. Gritz ER, Peterson SK, Vernon SW, Marani SK, Baile WF, Wats BG, Amos CI, Frazier ML y Lynch PM. Psychological impact of genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 1902-1910.
33. Lobb E y Meiser B. Genetic Counselling and prophylactic surgery in women from familias with hereditary breast or ovarian cancer. *Lancet* 2004; 363: 1841-1842.
34. Matthews AK, Branderburg DL, Cummings S y Olopade OI. Incorporing psychological counsellor ina a cancer risk assessment program: necessity, acceptability, and potential roles. *Journal of Genetic Counselling* 2002; 11:51-64.
35. Iris van Oostrom, H. Meijers-Heijboer, H. J Duivenvoorden, A. H.J.T. Bröcker-Vriends, Ch. J. van Asperen, R.H. Sijmons, C. Seynaeve, A. R. Van Gool, J.G.M. Klijn and A. Tibben. Comparison of individuals opting for BRCA1/2 or HNPCC genetic susceptibility testing with regard to coping, illness perceptions, illness experiences, family system characteristics and hereditary cancer distress. *Patient Education and Counseling*, 2007 Jan; 65, (1), 58-68.
36. McInerney-Leo A, Biesecker BB, Hadley DW, Kase RG, Giambarresi TR, Johnson E, Lerman C, Struewing JP. BRCA1/2 testing in hereditary breast and ovarian cancer families: effectiveness of problem-solving training as a counselling intervention. *American Journal Medical Genetics* 2004;15; 130(3):221-227.
37. Roussi P, Sherman KA, Miller S, Buzaglo J, Daly M, Taylor A, Ross E, Godwin A. Enhanced Counseling for Women Undergoing BRCA ½ Testing: Impact on Knowledge and Psychological Distress- Results From a Randomized Clinical Trial. *Psychol Health.* Apr. 2010;25(4):401-415.
38. Sheard T, Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Brit J Cancer* 1999; 80:1770–80.

39. Newell SA, Sanson-Fisher RW, Savolainen NJ. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for the future. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:558–84.
40. Esplen MJ, Toner B, Hunter J, Glendon G, Liede A, Narod S, et al. A supportive-expressive group intervention for women with a family of breast cancer: results of a phase II study. *Psychooncology* 2000; 9(3):243-252.
41. Esplen MJ, Toner B, Hunter J, Glendon G, Butler K, Field B. A group therapy approach to facilitate integration of risk information for women at risk for breast cancer. *Can J Psychiatry* 1998;43(4):375-380.
42. Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided by adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22:1369–81.
43. Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995; 14:101–8.
44. Fawzy, F.I.: Psychosocial interventions for patients with cancer. What works and what doesn't. *European Journal of Cancer*, 1999; 31(11), 1559-1564
45. Greer, S., Moorey, S. y Baruch, J.D.R.: Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: a prospective randomised trial. *British Medical Journal*. 1992; 304, 675-680.
46. Cunningham, A.J., Lockwood, G.A., Edmonds, C. V.: Which cancer patients benefits most from a brief, group, coping skills program? *International Journal of Psychiatry in Medicine*. 1993; 23, 383-398.
47. Berglund, G., Bolund, C., Gustafsson, U. y Sjöden, P.: One-year follow-up of the "Starting Again" group rehabilitation programme for cancer patients. *European Journal of Cancer*, 1994-b. 30A, 1.744-1.751.
48. Moorey, S. y Greer, S., Watson, M., Baruch, J.D.R., Robertson., B.M., Mason, A., Rowden, L., Tunmore, R., Law, M., y Bliss, J.M. Adjuvant Psychological therapy for patients with cancer: Outcome at one year. *Psycho-Oncology*. 1994; 3, 39-46.
49. Payne DK, Lundberg JC, Brennan MF, Holland JC. A psychosocial intervention for patients with soft tissue sarcoma. *Psycho-Oncol* 1997; 6(1): 65-71.
50. McGoldrick, M; Gerson, R(2005). *Genogramas en la evaluacion familiar*. Barcelona:Gedisa.
51. Werner-Lin AV. Danger zones: risk perceptions of young women from families with hereditary breast and ovarian cancer. *Family Process*.2007; 46:335-349.
52. Gonzalez S, Steinglass P, Reiss D (2002) Application of multifamily discussion groups in chronic medical disorders. *Family Process*, 28:69-87
53. Rolland JS, Williams JK (2005). Towards a biopsychosocial model of 21st century genetics. *Family Process*, 44,3-24
54. Fisch M. Treatment of Depression in Cancer; *JNCI Monographs* 2004 (32): 105-111; doi: 10.1093/jncimonographs/lgh011© 2004 by [Oxford University Press](http://www.oxfordjournals.org/).
55. Osborn RL, Demoncada AC, Feuerstein M. Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: meta-analyses. *Int J Psychiatry Med*. 2006; 36(1):13-34.
56. Osowiecki, D., Compas, B.E. Psychological adjustment to cancer: Control, beliefs and coping in adult cancer patients. *Cognitive Therapy and Research*.1998; 22, 438-499.

METODOLOGIA DE LOS LABORATORIOS.

1- ESTUDIOS GENÉTICOS DIAGNÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Las técnicas de diagnóstico molecular aplicadas al campo del cáncer hereditario se centran en el análisis de mutaciones en **línea germinal**, es decir, aquellas alteraciones que están presentes en todas las células del individuo a estudiar y que además pueden ser transmitidas a la generación siguiente.

Los estudios genéticos que se hacen en el contexto del cáncer hereditario se amparan en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 de 3 de julio (LIB) (1), por la cual, antes de llevar a cabo cualquier tipo de análisis, los individuos han de recibir la información adecuada y dar su consentimiento para que se pueda proceder al estudio genético. Al mismo tiempo, dichos estudios se han de realizar en laboratorios debidamente autorizados por la autoridad competente.

Los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer que actualmente están en la cartera de servicios del Programa de Cáncer Hereditario, así como los genes a estudiar en cada síndrome se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1: Genes, localización cromosómica, estructura y secuencias de referencia

Síndrome	Tipo herencia	Gen	OMIM #	Loc. Crom.	Nº exones	Secuencia referencia *
Mama-Ovario	AD	BRCA1	113705	17q21.31	22	LRG_292
		BRCA2	600185	13q13.1	27	LRG_293
Lynch	AD	MLH1	120436	3p22.2	19	LRG_216
		MSH2	609309	2p21	16	LRG_218
		MSH6	600678	2p16.3	10	LRG_219
		PMS2	600259	7p22.1	15	LRG_161
		EPCAM	185535	2p21	9	LRG_215
Poliposis Adenomatosa Familiar	AD	APC	611731	5q22.2	15	LRG_130

Poliposis asociada MUTYH	AR	MUTYH	604933	1p34.1	16	LRG_220
MEN1	AD	MEN1	613733	11q13.1	10	LRG_509
MEN2	AD	RET	164761	10q11.2 1	20	LRG_518
Cowden	AD	PTEN	601728	10q23.3 1	9	LRG_311
Paraganglioma- Feocromocitoma hereditario	AD	SDHB	185470	1p36.13	8	LRG_316
		SDHC	602413	1q23.3	6	LRG_317
		SDHD	602690	11q23.1	4	LRG_9
Peutz-Jeghers	AD	STK11	602216	19p13.3	9	LRG_319
Retinoblastoma	AD	RB1	614041	13q14.2	27	LRG_517
Von Hippel Lindau	AD	VHL	608537	3p25.3	3	LRG_322

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www.omim.org/>

*Locus Reference Genomics (LRG): <http://www.lrg-sequence.org/home>

Se distinguen dos tipos de análisis genéticos según su finalidad:

- **Diagnósticos:** ante la sospecha clínica de una patología de tipo hereditario se solicitan dichos estudios para confirmar, clasificar o excluir el diagnóstico clínico. Estos análisis se realizan en el individuo afecto elegido como caso índice. El estudio requiere el análisis completo y pormenorizado del gen o genes asociados con el síndrome de sospecha.
- **Predictivos:** se trata de estudios en familiares a riesgo, encaminados a estimar con precisión el riesgo de una persona asintomática de desarrollar la enfermedad en el futuro. Estos estudios se pueden ofrecer únicamente cuando se conoce la alteración genética responsable del síndrome en la familia, caracterizada previamente en el caso índice. En los estudios genéticos predictivos se analiza exclusivamente la presencia/ausencia de la alteración genética causante del síndrome en la familia en cuestión.

Para realizar el estudio genético, tanto diagnóstico como predictivo, lo más habitual es partir de una muestra de sangre periférica en tubos con EDTA como anticoagulante. En ocasiones, también se pueden utilizar muestras de saliva. De dichas muestras biológicas se obtiene **ADN genómico** de una manera sencilla y en cantidad y calidad suficiente para realizar este tipo de análisis.

Tipo de alteraciones genéticas según su tamaño

1. Cambios puntuales de un nucleótido por otro: una base es sustituida por otra distinta. Estas alteraciones pueden dar lugar a un cambio de aminoácido por otro en la proteína codificada por el gen (mutación *missense*); puede ser un cambio sinónimo, es decir que no varíe el aminoácido resultante (mutación sinónima); o puede generar un codón de parada y por lo tanto una proteína truncada (mutación *nonsense*). Además, alteraciones en las secuencias consenso responsables de la maduración del ARN mensajero pueden provocar un proceso corte y empalme (mutación *splicing*) de exones aberrante. Estas secuencias consenso se localizan principalmente en las regiones flanqueantes de las uniones intrón-exón.
2. Pequeñas deleciones o inserciones: un número reducido de nucleótidos se pierden o insertan alterando la secuencia y tamaño de la molécula de ADN a analizar, de manera que si se dan dentro de la región codificante del gen se genera un cambio de la pauta de lectura del gen con consecuencias directas en la proteína (mutación *frameshift*).
3. Grandes reordenamientos: ganancias o pérdidas de grandes fragmentos de material genético que afectan a la región codificante del gen a estudiar, que pueden afectar desde un exón a la totalidad del gen.

Metodología de análisis

- La secuenciación directa del ADN es considerada la metodología “*gold standard*” para el diagnóstico genético de mutaciones puntuales y pequeñas inserciones o deleciones. No obstante, existen diversas tecnologías que permiten realizar un **cribado o screening** genético previo, con el objetivo de identificar la presencia de alteraciones en las regiones estudiadas aunque sin precisarlas (Ej: High Resolution Melting, HRM; basado en las variaciones de las temperaturas de desnaturalización de los productos de PCR). La caracterización definitiva de la alteración se realiza por secuenciación solo en aquellos fragmentos del gen en los que se sospecha una alteración. Estas técnicas de cribado permiten reducir el número de muestras a secuenciar.

En cualquiera de los casos -secuenciación directa o cribado con posterior secuenciación de los fragmentos con alteración- el estudio genético diagnóstico en el caso índice debe abarcar la región codificante completa del gen (exones) y sus regiones flanqueantes.

Los exones codificantes de cada gen son amplificados por PCR con cebadores específicos. Los amplicones generados son sometidos a la reacción de secuenciación con dideoxinucleótidos para posteriormente ser analizados por electroforesis capilar. Las alteraciones detectadas son confirmadas con una nueva PCR y reacción de secuenciación en ambos sentidos.

- La detección de grandes reordenamientos (deleciones e inserciones) en los genes de interés se lleva a cabo mediante métodos cuantitativos como es el *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA). En caso de detectarse alguna alteración mediante esta metodología debe confirmarse mediante MLPA, empleando un kit de confirmación cuyo diseño de las sondas sea diferente al empleado para el primer abordaje. Alternativamente, se pueden utilizar otras técnicas como los arrays de CGH ó la PCR cuantitativa.

La metodología para el estudio genético predictivo en familiares a riesgo dependerá del tipo de mutación presente en la familia. Para mutaciones puntuales y pequeñas deleciones o inserciones se utiliza secuenciación directa y para grandes reordenamientos el MLPA.

Nuevas tecnologías de análisis genético

El desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva (**Next Generation Sequencing, NGS**) está permitiendo un avance acelerado del conocimiento en las bases genéticas de la enfermedad. Esta tecnología ofrece una mejora sustancial de la eficiencia, permitiendo un aumento del rendimiento del análisis con una reducción del tiempo de respuesta y con menores costes económicos. La gran capacidad de análisis de estos nuevos sistemas hace posible el estudio simultáneo de amplios paneles de genes, lo que sin duda va a suponer un cambio en el estándar de los análisis genéticos en el ámbito asistencial. En el momento actual, la implementación en la práctica clínica de estos sistemas de NGS requiere de la confirmación de los resultados por secuenciación Sanger; o bien, la adecuada validación analítica y clínica por los laboratorios usuarios, al menos hasta que las plataformas y sistemas de análisis sean acreditados para diagnóstico por las entidades reguladoras.

Análisis de las secuencias, interpretación de resultados y elaboración de informes

- Los electroferogramas obtenidos como resultado de la secuenciación Sanger se analizan con programas específicos de análisis de secuencias.
- Los códigos de identificación de las **secuencias de referencia** de cada uno de los genes son mostradas en la Tabla 1.

- Las secuencias son leídas e interpretadas por dos analistas de forma independiente.
- Se utiliza la **nomenclatura** recomendada por *Human Genome Variation Society* para la descripción de las variantes: <http://www.hgvs.org/mutnomen/>
- **Clasificación de las variantes genéticas:** se utilizan los criterios establecidos en las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG) (2). Las variantes se clasifican en cinco clases. **1: No patogénicas; 2: probablemente no patogénicas; 3: variantes de significado clínico desconocido; 4: probablemente patogénicas y 5: patogénicas.** Desde el punto de vista clínico, las variantes de clase 1 y 2 son consideradas neutrales y no confieren riesgo. Las variantes 4 y 5 son consideradas patogénicas y de alto riesgo, mientras que las de clase 3 son de significado clínico desconocido y por consiguiente, en el momento actual, no puede establecer su implicación con la enfermedad.
- **Las bases de datos** sirven de apoyo para establecer el estado del conocimiento sobre la clasificación de variantes. Se utilizan las siguientes bases de datos públicas de acceso gratuito:

Tabla 2. Bases de datos de consulta

Base de datos	Enlace a la página web
<i>Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) of Nucleotide Sequence Variation del National Center for Biotechnology</i>	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp
<i>Exome Variant Server</i>	http://evs.gs.washington.edu/EVS/
<i>Human Gene Mutation Database</i>	www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
<i>Universal Mutation Database</i>	http://www.umd.be/
<i>Leiden Open Variation Database (LOVD)</i>	http://www.lovd.nl/2.0/index_list.php
<i>Internacional Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors (InSiGHT)</i>	http://www.insight-group.org
<i>Breast Cancer Information Core</i>	http://research.nhgri.nih.gov/bic/
<i>Spain Mutation Database*</i>	http://spainmdb.iscii.es/

*SpainMDB es un proyecto, actualmente en fase de desarrollo, que pretende alojar la información de mutaciones genéticas en población española como nodo nacional del proyecto global *Human Variome Project* (<http://www.humanvariomeproject.org/>)

- **Posibles resultados del estudio genético.**

Estudio genético del caso índice de la familia.

- **No informativo**: cuando el resultado del estudio genético no aporta información válida para poder ofrecer tests predictivos que permitan discriminar entre individuos de alto y bajo riesgo en los familiares directos del caso índice. Esta situación ocurre siempre que no se detecta ninguna mutación patogénica o probablemente patogénica y puede suceder entre un porcentaje muy variable dependiendo del síndrome y de la historia personal y familiar de cáncer. Dentro de este apartado se incluirían los resultados de **variantes de significado clínico desconocido**.
- **Positivo**: cuando en el estudio genético se detecta una variante patogénica o probablemente patogénica que puede ser considerada causante del síndrome. Dicha mutación puede ser utilizada en los familiares directos como marcador predictivo de alto riesgo de cáncer relacionado con el síndrome.

Estudio genético directo de familiares a riesgo.

- **Negativo (verdadero negativo)**: cuando no se detecta en un estudio predictivo la mutación patogénica previamente caracterizada en el caso índice de la familia. Los individuos con un resultado verdadero negativo tienen el riesgo poblacional de padecer cáncer, son considerados por tanto como de bajo riesgo.
 - **Positivo**: cuando se detecta en un estudio predictivo la mutación patogénica previamente caracterizada en el caso índice de la familia. Los individuos a riesgo portadores de mutación patogénica presentan un alto riesgo de padecer cáncer asociado al síndrome y han de ser informados de las recomendaciones de seguimiento para esta situación.
- **Informe de los resultados.** El informe del estudio genético contiene la siguiente información:
 - Identificación del laboratorio
 - Identificación del individuo
 - Diagnóstico y edad
 - Identificación de la familia
 - Criterios de estudio
 - Identificación del tipo de espécimen
 - Identificación del solicitante y destinatario
 - Nº de identificación del informe
 - Fechas de obtención del espécimen y de emisión del resultado

- Tipo de estudio efectuado
- Resultado de la determinación analítica realizada
- Interpretación biológica de los resultados
- Interpretación clínica de los resultados
- Opciones ulteriores
- Comentarios
- Identificación del facultativo responsable de la validación del informe

Los resultados de los informes han de ser interpretados en el contexto de la historia clínica personal, historia familiar y de los criterios diagnósticos. Los informes no deben ser copiados parcialmente. Los resultados se refieren sólo a la muestra recibida.

- **CONGENIA: Portal de Gestión del Cáncer Familiar.** Toda la información genética de los pacientes y familiares a riesgo atendidos en las Unidades de Consejo Genético en Cáncer de la Comunidad Valenciana queda recogida y custodiada en CONGENIA, junto con la información clínica. El responsable de fichero es la Conselleria de Sanitat.

2- PRE-ESTUDIO GENÉTICO ASOCIADO AL SÍNDROME DE LYNCH

En el caso del Síndrome de Lynch el estudio genético de alteraciones en los genes implicados en este síndrome hereditario se realiza en dos fases. Una primera fase de **cribado** en la que se aborda el estudio del tejido tumoral de pacientes de cáncer de colon menores de 70 años mediante diferentes técnicas encaminadas a verificar si el tumor reúne las características propias del síndrome de sospecha. Básicamente se estudia si hay pérdida de expresión de las proteínas codificadas por los genes responsables del síndrome de Lynch, y/o inestabilidad de microsatélites (MSI) como consecuencia de una deficiencia del mecanismo *mismatch repair* (MMR) de reparación de ADN. Aún en estas circunstancias, pérdida de expresión de genes MMR y MSI, la mayoría de tumores siguen siendo esporádicos y no hereditarios, por lo que se utilizan otros dos marcadores que permiten cribar aún más los casos con sospecha de componente hereditario. En los casos en los que se detecta una pérdida de expresión de MLH1, la presencia de la mutación V600E de *BRAF* o la hipermetilación del promotor de *MLH1* en el tumor sugiere un origen esporádico.

Los individuos con tumores relacionados con el síndrome en los que existe pérdida de expresión de alguna de las proteínas MMR y/o MSI, sin mutación de *BRAF* ni metilación de *MLH1* pasarían a la fase de **rastreo de mutaciones en línea germinal** de los genes MMR que correspondan.

El cribado previo al rastreo de mutaciones va a permitir reducir el número de análisis genéticos innecesarios, así como orientar el estudio de mutaciones a uno o dos genes concretos en los casos seleccionados.

- **ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS MEDIANTE INMUNOHISTOQUÍMICA**

De manera previa a la tinción inmunohistoquímica un patólogo debe realizar una revisión del material de partida, mediante una tinción con hematoxilina-eosina, para confirmar el contenido tumoral en el bloque remitido para estudio. A continuación se lleva a cabo la detección inmunohistoquímica de las proteínas MMR: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. Una vez ya realizada la tinción inmunohistoquímica debe hacerse una valoración de los controles internos para confirmar los casos valorables para la tinción. Así, se consideran valorables los casos en las que se obtenga una adecuada inmunotinción del estroma o linfocitos presentes en el tejido. Esta valoración se clasifica en:

- Expresión conservada
- Pérdida de expresión
- No valorable

Los casos no valorables se deben, la mayoría de veces, a una inadecuada fijación del material, generalmente por autólisis secundaria a un retardo en el inicio del proceso de fijación. En dichos casos puede realizarse el análisis de nuevo sobre el material obtenido en biopsia endoscópica.

Para el caso de las proteínas MMR existen unos patrones de expresión frecuentes, que además nos van a dar información sobre el gen que puede estar afectado para orientar el estudio genético:

- Pérdida de expresión de *MLH1* y *PMS2*: probable alteración en *MLH1*.
- Pérdida de expresión de *MSH2* y *MSH6*: probable alteración en *MSH2* ó *MSH6*.
- Pérdida de expresión de *MSH6* aislada: probable alteración en *MSH6*.
- Pérdida de expresión de *PMS2* aislada: probable alteración en *PMS2*.

- **ANÁLISIS DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES**

Como parte del pre-estudio del Síndrome de Lynch se analiza la inestabilidad de microsatélites (MSI) a partir de ADN tumoral procedente de un bloque de material tumoral normalmente incluido en parafina: de piezas quirúrgicas o biopsias endoscópicas.

Los valores de sensibilidad y especificidad para detectar SL por IHQ e IMS son similares y su correlación es muy alta (3). Como valor añadido, la IHQ permite orientar el estudio genético hacia uno o dos genes concretos de sospecha. La IMS se utiliza como herramienta complementaria a la IHQ para la detección de síndrome de Lynch en aquellos casos donde: i) no exista tejido tumoral disponible pero sí ADN; ii) el resultado del estudio IHQ no sea valorable; iii) la familia cumple criterios de Amsterdam II y el estudio IHQ no presenta alteraciones en dos tumores de la familia; iv) se presente un resultado normal de IHQ en un caso con cáncer de endometrio y criterios de Bethesda.

En cualquiera de los casos, el tejido tumoral debe ser revisado por un patólogo para la selección de bloques y áreas del tumor con mayor celularidad. Se requiere una celularidad tumoral por encima del 70% para garantizar una sensibilidad adecuada de la técnica.

Dependiendo del panel de marcadores microsatélites empleado se debe realizar el análisis en paralelo a partir de ADN germinal y comparar los patrones obtenidos con los de las muestras tumorales del mismo individuo. El estudio de MSI se basa en la amplificación por PCR multiplex de regiones altamente repetitivas de ADN germinal y tumoral del mismo paciente, y posterior análisis de fragmentos por electroforesis capilar para identificar el patrón de cada uno de los marcadores. Por lo general, como ADN germinal empleamos ADN extraído de sangre periférica, aunque en ocasiones se puede utilizar tejido normal fijado e incluido en parafina.

Existen diferentes paneles de marcadores microsatélites aceptados para el diagnóstico. El panel clásico o estándar es el compuesto por los cinco marcadores microsatélites propuestos en el consenso de Bethesda: dos marcadores de mononucleótidos repetidos (*BAT26* y *BAT25*) y tres marcadores de dinucleótidos repetidos (*D2S123*, *D5S346* y *D17S250*). Otra alternativa es utilizar el panel de cinco marcadores de mononucleótidos repetidos propuestos por *Buhard et al, 2006* (4): *BAT26*, *BAT25*, *NR21*, *NR24* y *NR27*.

Ambos paneles, el de Bethesda y el de marcadores de mononucleótidos repetidos, presentan los mismos valores de sensibilidad y especificidad. La diferencia más importante entre ellos es que en el estudio de los marcadores de dinucleótidos

repetidos se deben comparar los patrones obtenidos a partir de ADN germinal y tumoral para poder discernir si existe o no inestabilidad. Por el contrario, en el caso de los marcadores de mononucleótidos no es preciso el patrón de ADN germinal ya que dichos marcadores son monomórficos. Esto supone una gran ventaja para los análisis en aquellas familias en las que no hay caso índice vivo y si que se disponga de material tumoral de alguno de los miembros afectos.

Se considera que un tumor presenta MSI si presentan al menos dos de los cinco marcadores con un patrón alterado (>30% de los marcadores analizados independientemente del grupo de marcadores que se estudie). En caso contrario se considera que el tumor no presenta inestabilidad de microsatélites (MSS).

- **METILACION DEL PROMOTOR DE *MLH1***

El estudio de hipermetilación del promotor del gen *MLH1* se lleva a cabo en tumores con pérdida de expresión de *MLH1* y/o MSI, con el objeto de descartar aquellos tumores con origen esporádico. Los tumores con hipermetilación de *MLH1* son, en casi su totalidad, alteraciones somáticas de origen esporádico.

Para este análisis se pueden emplear distintas técnicas, siendo la más empleada por su sencillez y rapidez el MS-MLPA (Methylation-Sentitive MLPA). Esta técnica combina la base del MLPA junto con enzimas de restricción sensibles a metilación (HhaI). Otra alternativa es la técnica MethylLight pero requiere de una modificación del ADN tumoral con bisulfito, que permite diferenciar las citosinas metiladas y no metiladas. Tras el tratamiento con bisulfito se realiza un análisis mediante PCR en tiempo real con los controles adecuados.

Ambas alternativas han demostrado una sensibilidad, especificidad y valores predictivos similares para la detección de hipermetilación en *MLH1* (5).

- **ANALISIS DE LA MUTACION V600E DE *BRAF***

En todos los casos se debe realizar a partir de ADN tumoral extraído a partir de un bloque de tejido tumoral incluido en parafina, del que previamente se ha realizado la comprobación histológica de que existen células tumorales en un porcentaje elevado (>70%). Tras la extracción del ADN tumoral, el análisis de la mutación V600E del gen *BRAF* se puede realizar mediante diferentes técnicas, como por ejemplo, PCR-secuenciación del exón 15 del gen o bien por discriminación alélica por PCR cuantitativa en tiempo real.

Los tumores con mutación en *BRAF* son, en casi su totalidad, de origen esporádico (6).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159.
2. Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, Lyon E, Ward BE; Molecular Subcommittee of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med.* 2008 Apr;10(4):294-300
3. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. [Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer.](#) *Gastroenterology.* 2014 Aug;147(2):502-26.
4. Buhard O, Cattaneo F, Wong YF, Yim SF, Friedman E, Flejou JF, Duval A, Hamelin R. Multipopulation analysis of polymorphisms in five mononucleotide repeats used to determine the microsatellite instability status of human tumors. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 10;24(2):241-51.
5. Pérez-Carbonell L, Alenda C, Payá A, Castillejo A, Barberá VM, Guillén C, Rojas E, Acame N, Gutiérrez-Aviñó FJ, Castells A, Llor X, Andreu M, Soto JL, Jover R. Methylation analysis of MLH1 improves the selection of patients for genetic testing in Lynch syndrome. *J Mol Diagn.* 2010 Jul;12(4):498-504.
6. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, et al. BRAF-V600E is not involved in teh colorectal tumorigenesis of HNPCC genes. *Oncogene* 2005; 24:3995-3998.

Anexo 1. ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS

El descubrimiento de los genes implicados en síndromes de cáncer hereditario, así como el desarrollo de estrategias para prevenirlo, ha permitido ofrecer un asesoramiento médico certero a personas que pueden padecer cáncer.

Pero no se nos ha de escapar que la información genética tiene una serie de características que la hacen objeto de una especial protección. En sentido estricto los datos genéticos no difieren de otros tipos de información médica y forman parte del espectro completo de la información sanitaria y deben tratarse como datos de carácter personal, por lo que el derecho a la confidencialidad ha de quedar garantizado.

En este sentido, en el curso del asesoramiento genético a un individuo o familia con predisposición hereditaria a cáncer se han de considerar necesariamente los principios de autonomía, de no maleficencia, el de beneficencia y el de justicia hacia los individuos implicados¹. Pero además, en la práctica podemos encontrarnos con una serie de conflictos éticos y legales que pueden interferir con una serie de derechos como son los de confidencialidad y el de la intimidad genética (que implica el manejo de las historias clínicas no como individuales sino como familiares)¹⁻⁴.

Otro aspecto importante a tener en consideración es el relacionado con la información obtenida en la actividad del consejo genético, que puede afectar a determinados miembros de la familia, especialmente considerando el marco legislativo actual que deja muy claro que es el individuo al que se le realiza el análisis quien de forma expresa escoge si quiere dar esta información y a quién. Precisamente por esto, podemos encontrarnos en situaciones problemáticas como por ejemplo, la negativa al estudio de segregación familiar de una mutación. Legalmente la responsabilidad directa de la comunicación de esta información a sus familiares incumbe al propio paciente². Pero no es menos cierto que en la predisposición hereditaria al cáncer son cada vez más efectivas las medidas de prevención en los individuos portadores de una alteración genética, por lo tanto ante la negativa de un paciente a dar esta información se plantea un dilema ético donde entran en conflicto el derecho a la privacidad del paciente con el derecho a la salud de otros miembros de la familia. Para evitar esta situación o similares podemos tomar algunas medidas, como discutir antes de hacerse un estudio genético los posibles dilemas éticos y legales que pueden surgir; fomentar la participación de la familia en el proceso de asesoramiento y en la toma de

decisiones; o dar la opción en la hoja de consentimiento de indicar las personas a las que se autoriza a dar esta información¹.

Finalmente hay que hacer unas consideraciones en cuanto a la gestión de las muestras para uso en los análisis genéticos. Hemos de tener presente que la muestra en algunos procesos pasará por diversos laboratorios del mismo o de diferentes centros y que una vez finalizado el análisis, la muestra suele quedar almacenada en uno o más Biobancos, para eventualmente poder ser reutilizadas en ulteriores determinaciones de diagnóstico genético. En la práctica habitual el estudio genético se realiza sobre ADN obtenido de sangre periférica, pero en algunos casos puede ser necesario utilizar muestras de tejidos almacenados en los servicios de anatomía patológica. Todo ello, nos da una idea de las dificultades que pueden surgir en estos procesos a la hora de proteger los derechos anteriormente citados^{3,5,6}.

Las muestras entran en estos circuitos con finalidades principalmente diagnósticas, pero en ocasiones es interesante disponer de estos reservorios de muestras con fines de investigación con el fin de profundizar en el conocimiento de los síndromes hereditarios del cáncer. De acuerdo con el marco normativo actual, especialmente la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, para la realización de proyectos de investigación es necesario contar con el consentimiento informado específico para la investigación que se propone. Este consentimiento, en muchas ocasiones no será posible obtenerlo, bien por fallecimiento del individuo estudiado, bien por la imposibilidad de contactar de nuevo con la persona o personas (que pueden llegar a ser muchas) de interés cada vez que se decida plantear un proyecto de investigación. En este sentido podemos encontrar diferentes tipos de cobertura legal⁷. Podríamos destacar entre ellos: el sistema de codificación de muestras y datos que no puedan ser asociados con personas identificables (doble código), la anonimización y la intervención de los comités de ética de la investigación. Una alternativa sería la cesión de las muestras biológicas excedentes de un proceso diagnóstico (y el análisis genético es un proceso diagnóstico) a un biobanco oncológico autorizado. Para ello los sujetos han de firmar un consentimiento (de acuerdo con los términos establecidos en el ordenamiento jurídico) por el cual donan este excedente para su uso en investigación. En este consentimiento, siempre prevalecen los derechos de privacidad y autonomía, así como el derecho del individuo a ser informado de los resultados de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunet i Vidal, J. Aspectos éticos y legales del asesoramiento genético en cáncer. *Psicooncología*, 2:243-260, 2005.
2. Sánchez-Caro J., Abellán F. Datos de salud y datos genéticos. Su protección en la Unión Europea y en España. Madrid: Derecho Sanitario Asesores, 2003.
3. Rodríguez-Seoane J.A. De la intimidad genética al derecho a la protección de datos genéticos. La protección iusfundamental de los datos genéticos en el Derecho español. Parte II. *Rev Derecho Genoma Hum* 2002; 17:135-75.
4. Ruiz C. La nueva frontera del derecho a la intimidad. *Rev Derecho Genoma Hum* 2001; 14:147-67.
5. Comitè de Bioètica de Catalunya. Problemes Ètics en l'Emmagatzematge i Utilització de mostres biològiques [en línea] 2004 mayo [fecha de acceso 20 de octubre de 2005 URL disponible en: <http://www.gencat.net>].
6. Nicolás P. Los derechos del paciente sobre sus muestras biológicas: distintas opiniones jurisprudenciales. *Rev Derecho Genoma Hum* 2003; 19:207-28.
7. McNally E., Cambon-Thomsen A. Comisión Europea. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. [en línea] Bruselas, 2004 [fecha de acceso 25 octubre de 2005] URL disponible en: http://europa.eu.int/comm/research/science-society/index_es.html

Anexo 2. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consejo genético está basado fundamentalmente en los **principios de autonomía y privacidad**. Autonomía que la persona tiene a la hora de decidir si acepta o no la realización de un test genético que le dirá, la predisposición hereditaria que tiene a padecer cáncer y estar en situación de tomar una decisión que puede tener repercusiones en su vida personal, familiar y social. Es importante que el paciente sea informado sobre el proceso y lo que conlleva la realización de un test genético por esto, se incorpora la figura del consentimiento informado entre las actividades del consejo genético.

En la Comunitat Valenciana, y en virtud de la atribución a la Generalitat Valenciana de desarrollo y ejecución de la legislación básica del Estado en materia de sanidad interior, se publica la Ley 1/2003 de 28 de enero, de Derechos e Información al Paciente de la Comunitat Valenciana. Esta ley tiene por objeto reconocer y garantizar los derechos y obligaciones en materia sanitaria de los pacientes de nuestra Comunidad. Recoge en su título IV el consentimiento informado, el otorgamiento de éste por sustitución, las excepciones a la exigencia del consentimiento, la información previa y responsabilidad del médico, así como los datos mínimos que ha de contener el documento del consentimiento, y la creación de una Comisión de Consentimiento Informado.

En virtud de la citada Ley, se crea por Decreto 93/2004 del Consell la Comisión de Consentimiento Informado en la Comunitat Valenciana, y se define el consentimiento como: *“ la conformidad expresa del paciente, manifestada por escrito, previa la obtención de la información adecuada con tiempo suficiente, claramente comprensible para él, ante una intervención quirúrgica , procedimiento diagnóstico o terapéutico invasivo y en general siempre que se lleven a cabo procedimientos que conlleven riesgos relevantes para la salud”*. Así mismo, se especifican los datos mínimos que han de constar en los formularios del consentimiento.

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, dice en el capítulo II. Art. 48.1 *“será preciso el consentimiento expreso y específico por escrito para la realización de un análisis genético”*.

En el caso del consejo genético en cáncer, es especialmente importante el desarrollo de nuevas líneas de investigación que permitan mejorar el conocimiento en esta materia. Las muestras biológicas, obtenidas en el trascurso del estudio genético,

pueden ser de gran interés para la realización de proyectos de investigación.

El desarrollo, al amparo de esta Ley, del Decreto 143/2008 de 3 de octubre, recoge en el artículo 10 *“El consentimiento se sustanciará como un acto autónomo en los casos que la investigación constituya el único objetivo de la muestra”*. En el caso que la finalidad de la/s muestra/s obtenidas del paciente sea el estudio, *“el consentimiento previo podrá prever la posible utilización ulterior de las mismas para cualquier línea de investigación biomédica, si ésta fuera depositada en un biobanco y su cesión, acordada de conformidad con lo establecido en la normativa básica sobre biobancos”*.

A las personas que participan en el programa de consejo genético en cáncer, se les solicita de forma **independiente** el consentimiento para el estudio genético y el consentimiento para depositar la muestra excedente en un biobanco que podría ser utilizada con fines de investigación biomédica de acuerdo con la normativa vigente.

Por la importancia que este tipo de acto tiene en la práctica médica del consejo genético, se incluyen a continuación los consentimientos utilizados para estudio genético en sangre periférica y/o tejido tumoral y para investigación.

a) CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ANÁLISIS GENÉTICO, DE UTILIDAD CLÍNICA, EN SANGRE PERIFÉRICA Y/O TEJIDO TUMORAL

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Nº DE HISTORIA CLÍNICA.....
HOSPITAL.....
SIP.....

1.- IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento que se le propone es
.....
.....
.....y consistirá en la realización un/unos análisis genético/s a partir del tejido excedente del proceso diagnóstico histopatológico y/o a partir de una muestra de sangre para detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, pudiendo incluir pruebas indirectas para la detección de productos génicos o metabolitos específicos indicativos de cambios genéticos determinados.

2.- OBJETIVO

La finalidad de todos los análisis que se le proponen, así como aquellos que se le pudieran hacer en un futuro es, sobre todo, detectar posibles mutaciones, poder analizar el riesgo familiar y proceder a la correcta caracterización / diagnóstico del cáncer que padece y la optimización del manejo clínico de su enfermedad.

Debe saber, en cualquier caso, que se le informará verbalmente de los resultados de los mismos.

Las muestras destinadas al análisis genético, incluyendo las pruebas indirectas para la detección de productos génicos o metabolitos específicos indicativos de cambios genéticos determinados, se realizarán en los distintos laboratorios acreditados para tal fin de la institución que está tratando su enfermedad: anatomía patológica, análisis clínicos, hematología, microbiología, genética y biología molecular.

Las muestras, una vez procesadas, se almacenarán en el centro..... durante el tiempo necesario para realizar

todo el proceso de análisis descrito y a continuación serán destruidas, salvo que se estime la conveniencia de otros usos para lo que se requerirá, nuevamente, su consentimiento.

En el caso en el que los análisis genéticos se deban hacer fuera de la institución que le está prestando asistencia, sus datos de identificación personales serán debidamente codificados.

3.- BENEFICIOS ESPERADOS

Los resultados del análisis genético se evaluarán teniendo en cuenta los antecedentes clínicos personales y familiares, los resultados de la exploración física, las pruebas complementarias y la interpretación clínica del personal facultativo. En todo momento será debidamente informado de las repercusiones que los análisis genéticos vayan a tener sobre el manejo clínico de su enfermedad.

Si se demuestra que usted es portador de una variación génica que puede ser heredada, y por tanto transmitida a la descendencia, se le ofrecerá la posibilidad de consejo genético.

4.- CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN

Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Tiene derecho tanto a ser informado como a que no se le informe de sus datos genéticos y otros datos personales obtenidos en el estudio.

Estos datos pueden repercutir en algunos miembros de su familia, por lo cual usted valorará la conveniencia de transmitirles dicha información.

5.- CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN Y DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

La decisión de no realizarse el estudio genético es totalmente voluntaria, pudiendo negarse e incluso pudiendo revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe en el Centro.

Esto no tendrá ninguna repercusión en la asistencia médica que reciba o pueda recibir usted o sus familiares en el centro. Para revocar este consentimiento deberá dirigirse al mismo facultativo con el que firmó el presente consentimiento.

6.- PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

Los datos resultantes de los análisis se almacenarán en el archivo de la unidad del consejo genético. Los profesionales sanitarios del centro tendrán acceso a los datos que consten en su historia clínica en tanto sea pertinente para la asistencia que le presten. El personal que acceda a los datos genéticos en el ejercicio de sus funciones quedará sujeto al deber de secreto de forma permanente.

Ha de saber que la información sobre sus datos personales y de salud serán incorporados y tratados en una base de datos informatizada cumpliendo con las garantías que establece la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación sanitaria aplicable.

Los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un periodo mínimo de 5 años, tras los cuales podrá solicitar su cancelación. Para solicitar la cancelación deberá hacerlo por escrito y dirigirse a la dirección médica del centro que trató su enfermedad. En caso que usted no solicitara dicha cancelación, los datos se mantendrán indefinidamente.

7.- DECLARACIONES Y FIRMAS FIRMAS Y FECHAS

Declaración del paciente:

D./Dña.....de.....años de
edad, con domicilio
en.....DNI.....
..... y nº de SIP.....

D./Dña.....de.....años de
edad, con domicilio
en.....DNI
.....en calidad de representante (en caso de minoría legal o
incapacidad) del
paciente.....con
DNI.....y nº de SIP.....

DECLARO

Que el/la
Dr./ra.....

..... el/la interlocutor principal del procedimiento con el equipo asistencial (según art. 10.7 L.G.S.), me ha explicado que el cáncer es una enfermedad en la que participan alteraciones a nivel genético que son las responsables de que un tumor se desarrolle.

También se me ha informado que podemos ser portadores de variantes genéticas que pueden predisponer al desarrollo del cáncer.

Manifiesto que estoy satisfecho/a con la información recibida, que se me ha informado verbalmente de los procedimientos de análisis genético a los que voy a ser sometido, que he podido hacer las preguntas que he estimado conveniente, a las que se ha respondido adecuadamente y que comprendo el alcance del procedimiento, por lo que en tales condiciones, **OTORGO LIBRE Y VOLUNTARIAMENTE MI CONSENTIMIENTO PARA ANÁLISIS GENÉTICO, DE UTILIDAD CLÍNICA, EN SANGRE PERIFÉRICA Y/O TEJIDO TUMORAL.**

En.....a..... de.....
de.....

Fdo:

Declaración del profesional de salud:

He informado debidamente

En.....a.....de.....de
.....

Fdo.:

**Dr./a.....DNI.....Colegiado
nº.....**

8. AUTORIZACIÓN

- AUTORIZO para que la persona abajo indicada puedan ser informadas sobre los resultados e implicaciones del estudio.

Nombre:.....Teléfono.....
.....

9. RENUNCIO

- RENUNCIO a ser informado de los resultados del estudio

10. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

D.
/D^a.....
.....como interesado, de.....años de edad, con domicilio
en.....
..... y D.N.I. nº Revoco el
consentimiento prestado en fecha....., que doy
con esta fecha por finalizado, sin tener que dar explicaciones y sin que esto tenga
ninguna repercusión en la asistencia médica que reciba o pueda recibir usted o sus
familiares en el centro.

En.....a.....de.....
.....de.....

Fdo.:

Yo,
D./Dña.....
.....con DNIcomo representante
legal de D/Dña.....con
DNI....., revoco el consentimiento prestado en

fecha.....de.....dey no deseo proseguir la donación voluntaria, que doy con esta fecha por finalizada.

En.....a.....de.....de

Fdo.:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE SANGRE Y/O TEJIDOS EXCEDENTES PARA INVESTIGACIÓN

BIOBANCO: _____

DONANTE: _____

ACERCA DE LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA INVESTIGACIÓN

1.- IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento que se le propone consiste en donar voluntariamente muestra/s biológica/s de tejido excedente del proceso diagnóstico histopatológico y/o a partir de una muestra de sangre periférica. Estas muestras biológicas podrán ser utilizadas en proyectos de investigación biomédica, científicamente aprobados.

Las muestras que done se almacenarán en el biobanco arriba indicado que forma parte de la Red Valenciana de Biobancos, autorizado por la administración autonómica y que cumple con los requerimientos establecidos en la normativa vigente.

Sus muestras sólo podrán ser utilizadas en proyectos de investigación avalados científicamente que previamente sean aprobados por los comités externos a los que esté adscrito este biobanco, incluyendo el Comité de Ética para la Investigación. En ocasiones dichos estudios se realizarán fuera del centro en el que ha sido atendido/a.

Las muestras seguirán almacenadas en el biobanco hasta el fin de las existencias si no existe una revocación del presente consentimiento.

2.- OBJETIVO

El.....dispone de un biobanco donde se depositará sus muestras, constituido con la finalidad de recoger y almacenar muestras biológicas humanas para realizar proyectos de investigación biomédica o diagnósticos. Los resultados derivados de dichos proyectos de investigación pueden derivar en el descubrimiento de métodos para el mejor diagnóstico de las enfermedades y medicinas para tratar enfermedades.

3.- BENEFICIOS ESPERADOS

No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas y éstas no tendrán valor comercial. Sin embargo, si las investigaciones que se pudieran realizar tuvieran éxito, podrían ayudar en el futuro a pacientes que tienen la misma enfermedad o padecen otras enfermedades similares.

Las muestras de los tejidos y/o sangre no serán vendidas o distribuidas a terceros con fines comerciales pero los costes de conservación y envío se cubrirán sobre una base sin ánimo de lucro.

La donación de muestras no impedirá que usted o su familia puedan hacer uso de ellas siempre que estén disponibles, cuando por razones de salud puedan ser necesarias.

4.- CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN

Sólo si usted lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información de la que contamos en este momento y/o de tomar una nueva muestra que pudiera ser interesante en el desarrollo de la investigación biomédica, en cuyo caso volverá a ser informado/a de la situación y tendrá la libertad de participar o declinar dicha participación.

Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Tiene derecho tanto a ser informado como a que no se le informe de sus datos genéticos y otros datos personales obtenidos en la investigación. A estos efectos, se entenderá que no desea recibir tal información salvo que manifieste lo contrario, utilizando para ello el formulario que tiene a su disposición en el centro en el que está siendo atendido.

Estos datos pueden repercutir en algunos miembros de su familia, por lo cual usted valorará la conveniencia de transmitirles dicha información.

5.- CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN Y DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

La decisión de donar sus muestras de tejidos sobrantes y de sangre es totalmente voluntaria, pudiendo negarse a donarlas e incluso pudiendo revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe en el Centro.

Si decidiera revocar el consentimiento que ahora presta, la parte de las muestras que no se hayan utilizado en la investigación, será destruida o anonimizada. Tales

efectos, no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo una vez haya revocado su consentimiento.

6.- RIESGOS

El procedimiento que se le propone (describir los posibles riesgos)

.....
.....
.....
.....

7.- PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

Sus datos personales y de salud serán incorporados y tratados en una base de datos de la que es responsable el biobanco para llevar a cabo la investigación descrita en este documento y el cumplimiento de sus obligaciones legales.

La cesión a otros centros de investigación, públicos o privados, de sus muestras de tejidos y/o sangre o de sus derivados, así como de la información contenida en las bases de datos vinculada a las mismas y a su estado de salud, se realizará mediante un procedimiento de codificación, esto es, desligando la información que le identifica sustituyéndolo por un código.

Asimismo, el titular de los datos personales podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, y de revocación del consentimiento (en este último caso, conforme al formulario que figura en el apartado 9) en los términos previstos en la normativa aplicable, dirigiendo al biobanco el escrito correspondiente firmado por Ud. y copia de documento acreditativo de su identidad.

8.- DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaración del donante:

D./Dña.....de.....años de
edad, con domicilio
en.....DNI.....
..... y nº de SIP.....

D./Dña.....de.....años de
edad, con domicilio en
.....DNI.....
.....en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad)
del paciente....., con
DNI..... y nº de SIP.....

DECLARO

Que he sido informado por el profesional de salud abajo firmante:

- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
- Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación o anonimización de todos mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas o distribuidas. Esta eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.
- Que en cualquier momento, yo, mi Representante Legal, o Tutor, de conformidad con lo establecido en el artículo 4, punto 5 de la Ley 14/2007 de investigación biomédica, de 3 de julio, puedo solicitar información sobre los datos genéticos y otros datos personales que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

CONSIENTO FIRMAS Y FECHAS

-Que el Hospital u otros centros de investigación, públicos o privados, utilicen mis datos y las muestras, incluyendo la información sobre mi salud, para investigaciones biomédicas, manteniendo siempre la confidencialidad de mis datos

-Libre y voluntariamente en la donación voluntaria de

o Muestra/s
de.....

-Que yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (márquese sí o no) a que el personal de la Red Valenciana de biobancos me contacte en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos y/o tomar nuevas muestras

- Si
- No

En.....a.....de.....
.....de.....

Fdo.:
.....
.....

Declaración del profesional de salud:

He informado debidamente al donante

En.....a.....de.....
.....de.....

Fdo:

Dr./a.....DNI.....Colegiado
Nº.....

9. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña.....con
DNI.....revoco el consentimiento prestado en
fecha.....de.....de.....y no deseo proseguir la donación
voluntaria, que doy con esta fecha por finalizada

En.....a.....de.....
.....de.....

Fdo.:

Yo, D./Dña.....con DNI
.....como representante legal de
D/Dña.....,con
DNI.....,revoco el consentimiento prestado en
fecha.....de.....de.....
y no deseo proseguir la donación voluntaria, que doy con esta fecha por finalizada

En.....a.....de.....
.....de.....

Fdo.:

**SOLICITUD DE INFORMACIÓN DE DATOS GENÉTICOS RESULTADO DE LAS
INVESTIGACIONES**

RED VALENCIANA DE BIOBANCOS

BIOBANCO: _____

PACIENTE:

D./Dña.....de.....años de
edad, con domicilio
en.....DNI.
..... y nº de SIP.....

D./Dña.....de.....años de
edad, con domicilio
en.....DNI...
.....en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad)
del paciente....., con
DNI..... y nº de SIP.....

SOLICITO

Ser informado/a del resultado de las investigaciones de la donación voluntaria
realizada en fechade.....de.....si
éstas afectan a mi salud o a la de mi representado.

En.....a.....de.....
.....de.....

Fdo.:

Anexo 3. SECTORIZACIÓN DEL CONSEJO GENÉTICO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Unidad Consejo Genético en Cáncer	Hospitales del Departamento	Departamento de Salud
UCGC Hospital Provincial de Castelló	H. Comarcal de Vinarós	Vinarós
	H. Provincial de Castelló H. General de Castello	Castello
	H. La Plana	La Plana
UCGC Hospital Clínico Universitario de Valencia	H. Sagunto	Sagunto
	H. Clínico Universitario de Valencia	Valencia – Clínico - Malvarrosa
	H. Francesc de Borja Gandia	Gandia
	H. Dénia	Dénia
UCGC Hospital Universitario La Fe de Valencia	H. Arnau de Vilanova	Valencia – Arnau de Vilanova – Liria
	H. La Fe	Valencia – La Fe
	H. Manises	L'Horta – Manises
	H. Requena	Requena
	Consorcio H. General Universitario de Valencia	Valencia – H. General
	H. Dr. Peset	Valencia – Dr. Peset
	H. La Ribera (Alzira)	La Ribera
	H. Lluís Alcanyís Xàtiva	Xàtiva – Ontinyent
	H. General d'Ontinyent	
H. Verge dels Liris Alcoi	Alcoi	
UCGC Hospital General d'Elx	H. Vila Joiosa	La Marina Baixa
	H. Sant Joan d'Alacant	Alacant – S. Joan
	H. General d'Elda	Elda
	H. General d' Alacant	Alacant – General
	Hospital General d'Elx	Elx - General
	H. Veja Baja Orihuela	Orihuela
	H. Torrevieja	Torrevieja

SECTORIZACIÓN de LABORATORIOS que realizan ANÁLISIS GENÉTICOS

Hospital/Centro	Laboratorio	Síndromes	Genes	Ámbito
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia	Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal	PAF, MEN2, Retinoblastoma, Von Hippel-Lindau	APC, MUTYH, RET, RB1, VHL	Comunitat Valenciana
	Biología Molecular	Cáncer de mama/ovario familiar	BRCA1 y BRCA2	UCGC H. Clínico, H. Castellón, H. Elche, H. La Fe
Hospital General Universitario de Elche	Genética Molecular	Sd. Lynch, Sd. Cowden, Sd. Peutz-Jeghers, MEN1, Feocromocitoma/Paraganglioma hereditario	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN, STK11, MEN1, SDHB, SDHC y SDHD	Comunitat Valenciana
Instituto Valenciano de Oncología	Biología Molecular	Cáncer de mama/ovario familiar	BRCA1 y BRCA2	UCGC IVO

SERVICIOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA – LABORATORIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR que realizan estudios de **inmunohistoquímica (IHQ)**, **inestabilidad de microsatélites (IMS)**, **metilación de MLH1** y **mutación de BRAF** para **consejo genético en cáncer colorrectal no polipósico (Sd. Lynch)**

Hospital/Centro
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
Hospital General Universitario de Elche
Instituto Valenciano de Oncología (IVO)

Anexo 4. MANUAL DE CALIDAD DE LOS LABORATORIOS DE GENÉTICA MOLECULAR

ÍNDICE

- Introducción
- Determinaciones que se realizan
- Aseguramiento de la calidad en los procedimientos
 - Control de calidad interno
 - Control de calidad externo
- Gestión de la información
- Normativa aplicable
- Organismos de interés
- Referencias bibliográficas

INTRODUCCIÓN

En 2005 se pusieron en marcha en la Comunitat Valenciana las unidades de consejo genético en cáncer. Los laboratorios que realizan las correspondientes determinaciones genéticas se definieron y sectorizaron atendiendo a los siguientes requisitos:

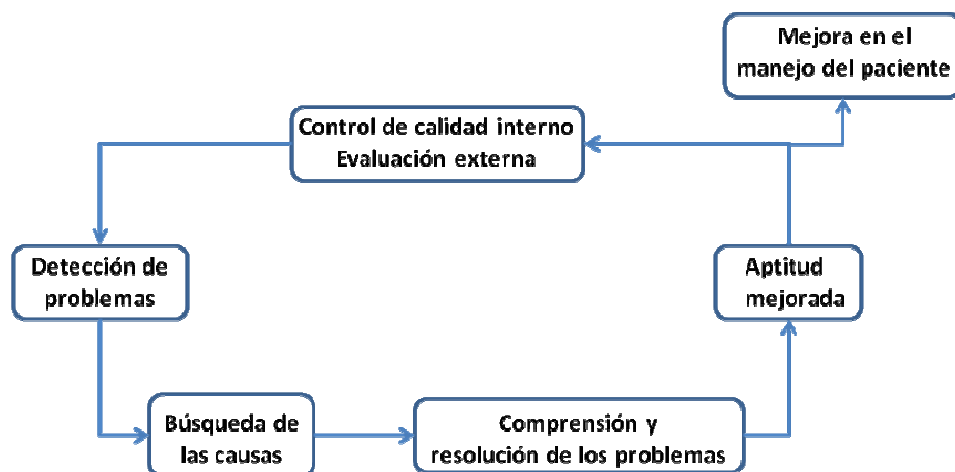
1. Capacidad técnica: Alta cualificación de los profesionales. Experiencia en el manejo de las tecnologías de diagnóstico estandarizadas y capacidad de innovación y puesta a punto de nuevas aproximaciones técnicas de diagnóstico. Empleo de las técnicas consideradas válidas y clínicamente adecuadas en nuestro medio, con actualización permanente en función de la investigación. Experiencia en técnicas ya instauradas y aprendizaje de las incorporables.
 - Unidad funcional con otros laboratorios clínicos hospitalarios: análisis clínicos, bioquímica/ biología molecular y anatomía patológica.
 - Integración con los servicios clínicos, especialmente con las unidades de consejo genético.
2. Infraestructura adecuada: instalaciones y recursos técnicos y materiales. Posibilidad de uso compartido del equipamiento por diferentes laboratorios clínicos del hospital.
3. Plazo aceptable para obtener resultados, entre 1 y 2 meses.
4. Adecuación a los requerimientos normativos y de control de calidad.
5. La actividad clínica del laboratorio debe estar vinculada a la actividad investigadora formando parte de redes y grupos de investigación nacionales e internacionales en genética molecular del cáncer.

6. Eficiencia en el coste.

Los laboratorios de diagnóstico genético implicados deben de contar con la autorización administrativa pertinente y tener implementado un Manual de Calidad con programas de control interno y evaluación externa. Además, deberán: i) adoptar los principios de buenas prácticas recogidos en las Directrices de la OECD para garantizar la calidad de los estudios genéticos moleculares (1) y las consideraciones de la Comisión Europea sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos (2); ii) estar registrados en los principales directorios españoles y europeos de genética molecular (AEGH-SEOM, EDDNAL, EuroGenTest y Orphanet); iii) participar en los sistemas de acreditación que se establezcan (acreditación de profesionales a través de Asociación Española de Genética Humana, especialidad de Genética Clínica o similar; acreditación de la gestión y competencia técnica de los laboratorios a través de la norma ISO15189 o similar).

El Manual de Calidad de cada laboratorio debe contemplar el registro y documentación de todos los aspectos relacionados con la gestión y competencia técnica del laboratorio. El procedimiento analítico en su conjunto y los métodos utilizados en él deben de estar validados y sometidos a controles de calidad internos y externos con exhaustivos registros de datos que permitan, no solo detectar los errores en el sistema, sino también identificar las causas para plantear medidas correctivas y preventivas en su caso. El objetivo final de la política de calidad es ofrecer un sistema de mejora continua que se traduce en un mejor servicio asistencial para el paciente

Figura 1



En la siguiente tabla se muestran los aspectos técnicos a considerar y que deben estar debidamente documentados en el Manual de Calidad según la Organización Internacional de Normalización (ISO15189: Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia.).

Personal	Organigramas. Políticas y descripción de puestos. Registros de calificación del personal. Responsabilidades del Director del Laboratorio.
Instalaciones y condiciones ambientales	Especificaciones sobre espacio, diseño, instalaciones, servicios, condiciones ambientales, almacén, limpieza y acceso. Seguridad de los pacientes y del personal.
Equipamiento de laboratorio	Calificación de instrumentos. Mantenimiento de instrumentos. Registro de instrumentos. Documentación de instrumentos.
Etapas pre-analíticas	Solicitud de determinaciones. Instrucciones para la preparación del paciente. Toma de muestra. Trazabilidad y transporte de las muestras. Aceptación y rechazo de muestra.
Procedimientos analíticos	Validación y verificación de ensayos. Documentación y revisión de los procedimientos de análisis. Interferencias e intervalos de referencia.
Aseguramiento de la calidad de los procedimientos	Control de Calidad Interno. Estimación de Incertidumbre. Trazabilidad. Control de Calidad Externo.
Procedimientos postanalíticos	Revisión de resultados Almacenamiento de muestras Disposición segura de muestras.
Informe de los resultados	Elementos del informe. Período de retención de informes. Valores de alerta y pánico. Comunicación telefónica, registros. Modificaciones.

DETERMINACIONES QUE SE REALIZAN

La cartera de servicios actual incluye el estudio de los siguientes síndromes de cáncer hereditario y genes responsables:

SÍNDROME	GEN	OMIM #
Mama-Ovario hereditario	BRCA1	113705
	BRCA2	600185
Lynch	MLH1	120436
	MSH2	609309
	MSH6	600678
	PMS2	600259
	EPCAM	185535
Poliposis Adenomatosa Familiar	APC	611731
Poliposis asociada <i>MUTYH</i>	MUTYH	604933
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1	MEN1	613733
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2	RET	164761
Cowden	PTEN	601728
Paraganglioma-Feocromocitoma hereditario	SDHB	185470
	SDHC	602413
	SDHD	602690
Peutz-Jeghers	STK11	602216
Retinoblastoma	RB1	614041
Von Hippel Lindau	VHL	608537

Los detalles sobre los métodos y técnicas que se utilizan vienen recogidos en el capítulo de Metodología.

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE LOS PROCEDIMIENTOS

Control de calidad interno

Se establecen controles de calidad internos en todas las fases del proceso: preanalítica, analítica y postanalítica.

Fase preanalítica: i) la información que debe contener la solicitud de estudios genéticos así como la documentación que se debe anexar; ii) normas de transporte de las muestras biológicas; iii) criterios de aceptación/rechazo de las muestras biológicas; iv) condiciones de biodeposito y custodia; iv) registros de no conformidades y de medidas correctivas y preventivas.

Los laboratorios deberán informar a las Unidades de Consejo Genético en Cáncer sobre los datos de contacto, horarios, la cartera de servicios y los tiempos de respuesta, además de lo descrito en el párrafo anterior.

Fase analítica: i) calibración y programa de mantenimiento de equipos; ii) validación de las técnicas (3); iii) verificación del funcionamiento de los reactivos y las técnicas; iv) protocolo de controles positivos y negativos en los estudios de rutina;

v) estudios confirmatorios; vi) comparación interobservadores; vii) secuencias de referencia; viii) nomenclatura utilizada; ix) registros de no conformidades y de medidas correctivas y preventivas.

Fase postanalítica: i) criterios de clasificación de variantes genéticas; ii) bases de datos de consulta; iii) posibles resultados del estudio genético; iv) modelo de informe (4); v) conservación de muestras, resultados e informes; vi) vías de comunicación para consultas con las Unidades de Consejo Genético en Cáncer; vii) registros de no conformidades y de medidas correctivas y preventivas.

Control de calidad externo

Los laboratorios deben disponer de un plan de participación en programas de intercomparación que permita una evaluación externa de la calidad de los servicios analíticos que se ofrecen. Los organismos proveedores de programas de intercomparación deberán, preferiblemente, estar acreditados con la norma ISO17043 (Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para los ensayos de aptitud).

Actualmente, EMQN (*European Molecular Quality Network*) ofrece controles de calidad externos en los siguientes síndromes de cáncer hereditario que están en cartera de servicios del Programa de Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana:

- Cáncer de mama y ovario hereditarios.
- Síndrome de Lynch.
- Poliposis Adenomatosa Familiar.
- Retinoblastoma.
- Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2.
- Von Hippel Lindau.

Todos estos esquemas de intercomparación se realizan con una periodicidad anual. En los controles externos de síndromes hereditarios se envían tres casos clínicos supuestos con sus correspondientes alícuotas de ADN y se evalúa tanto el genotipado de la muestra como la interpretación de los resultados y el informe.

Además, EMQN ofrece un control de calidad externo genérico para la técnica de la secuenciación Sanger (*DNA sequencing. Full scheme*). Este esquema puede ser utilizado como control externo en aquellos síndromes en los que no se dispone de ensayos de intercomparación específicos. El formato de este esquema es similar a los esquemas de enfermedades: periodicidad anual, se analizan tres muestras de ADN y se evalúa el rendimiento de las secuencias, el genotipado y la interpretación de los resultados.

GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN

CONGENIA: Portal de Gestión del Cáncer Familiar. Toda la información clínica y genética de los pacientes y familiares a riesgo atendidos en las Unidades de Consejo Genético en Cáncer de la Comunidad Valenciana queda recogida y custodiada en CONGENIA. El responsable de fichero es la Consellería de Sanidad. El acceso es restringido y controlado, y cada usuario acreditado tiene un perfil de acceso definido.

NORMATIVA APLICABLE

- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- DECRETO 108/2000, de 18 de julio, del Gobierno Valenciano, por el que se regula la autorización de los laboratorios clínicos. [2000/X6160].
- LEY 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- DECRETO 176/2004, de 24 de septiembre, del Consell de la Generalitat, sobre autorización sanitaria y el Registro Autonómico de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios. [2004/F9916] .
- ORDEN de 18 de abril de 2005, de la Conselleria de Sanidad, por la que se regulan los procedimientos de autorización sanitaria de centros y servicios sanitarios en el ámbito territorial de la Comunidad Valenciana. [2005/X7227].
- Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica.
- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.
- Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

ORGANISMOS DE INTERÉS

AEGH (Sociedad Española de Genética Humana <http://www.aegh.org>). A través de su Comisión de Cáncer Hereditario promueve y coordina actuaciones relacionadas con el cáncer hereditario, dirigidas tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes y sus asociaciones. Existe una estrecha colaboración con la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM.

SEOM (Sociedad Española Oncología Médica <http://www.seom.org/>). La Sección de Cáncer Hereditario se encarga de la promoción del conocimiento y la asistencia en Cáncer Hereditario dentro del ámbito de la SEOM. Existe una estrecha colaboración con la Comisión de Cáncer Hereditario de la AEGH.

EDDNAL (European Directory of DNA Diagnostic Laboratories <http://www.eddnal.org>). Su objetivo es proveer de una herramienta de información entre genetistas clínicos y profesionales sanitarios sobre la disponibilidad de servicios de estudios genéticos para enfermedades raras. EDDNAL también tiene como objetivos promover la calidad en los estudios genéticos y facilitar el desarrollo de nuevos tests diagnósticos.

EMQN (European Molecular Quality Network <http://www.emqn.org>). Organización sin ánimo de lucro que promueve la mejora de la calidad de los estudios genéticos estableciendo, armonizando y difundiendo las buenas prácticas. Son proveedores acreditados (ISO17043) de programas de intercomparación a nivel mundial en colaboración con otras organizaciones como EuroGenetest, CF Network, UKNEQAS for Molecular Genetics, RCPA QAP, RfB y EAA.

EuroGenTest (<http://www.eurogentest.org>). Es un proyecto financiado por la Comisión Europea que pretende armonizar el proceso de los estudios genéticos desde la toma de muestras hasta el asesoramiento genético. El objetivo final es asegurar que todos los aspectos relacionados con los estudios genéticos son realizados con altos niveles de calidad ofreciendo así resultados exactos y fiables en beneficio de los pacientes.

ORPHANET (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>)

Orphanet es el portal de información de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos, dirigido a todos los públicos. Orphanet está formado por un consorcio de alrededor de 40 países, coordinado por el equipo francés del INSERM. Los equipos nacionales se encargan de recopilar la información relacionada con las

consultas especializadas, laboratorios médicos, investigación en curso y asociaciones de pacientes en su país. El objetivo de Orphanet es contribuir a la mejora del diagnóstico, cuidado y tratamiento de los pacientes con enfermedades raras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo Plaza Luis M, Albert A. "Directrices de la OECD para la gestión de la calidad de los estudios genéticos moleculares" Madrid: AETS (Instituto de Salud Carlos III) - OECD, Madrid. Diciembre de 2007.
2. McNally E, Cambon-Thomsen A. Comisión Europea. Dirección General de Investigación 2004. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos.
3. Izquierdo Álvarez S, López Yeste ML, Bernabeu Andreu FA, et al. Recomendaciones para la elaboración de documentos relativos a la validación o verificación de los procedimientos analíticos en los laboratorios clínicos. Recomendación (2014). Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.
4. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al on behalf of the ESHG Quality committee. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetics). European Journal of Human Genetics (2014) 22, 160–170.

Anexo 5. BIOBANCO

Introducción

El concepto de biobanco como repositorio que recoge, almacena y distribuye material biológico y su información clínica asociada, emerge como estrategia de apoyo a la investigación clínica y traslacional, constituyendo un recurso esencial para el diagnóstico, la investigación basada en la genómica, proteómica y metabolómica, la investigación terapéutica y la búsqueda de biomarcadores, entre otros.

La disposición de compartir muestras e información con otros grupos para investigación de excelencia, es lo que marca el verdadero futuro de los biobancos para convertirlos en verdaderos Centros de Recursos Biológicos (Biological Resource Centres).¹

Con la finalidad de promover la investigación en el ámbito de los procesos oncológicos, uno de los objetivos incluidos en las bases del Programa de Consejo Genético en Cáncer de la CV fue la creación, dentro de su estructura organizativa, de una colección con fines de investigación biomédica a partir de los excedentes de las muestras empleadas en el diagnóstico.²

Cuatro años después de la puesta en marcha del Programa, coincidiendo con la creación del Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP) en 2008, se sentaron las bases para la creación de la Colección de Cáncer Hereditario de la Comunitat Valenciana en el Biobanco para la Investigación Biomédica y en Salud Pública de la Comunitat Valenciana (Biobanco IBSP-CV).

A través del circuito asistencial de las UCGC se incorporó en su algoritmo de actividad y seguimiento la posibilidad de participar como donante a la colección de muestras biológicas asociada al Programa. Una vez se ha determinado el riesgo frente al síndrome hereditario identificado en el proceso asistencial, se ofrece la posibilidad de realizar un estudio genético. En el mismo acto se le ofrece el consentimiento informado para donar el excedente del estudio genético con fines de investigación biomédica, y por tanto la muestra será destinada al Biobanco IBSP-CV una vez terminado el proceso asistencial. De esta forma, los pacientes y familiares son informados en la propia consulta acerca de la finalidad que tienen los biobancos, del interés que pueden tener sus muestras donadas en la realización de proyectos de

investigación, de los derechos que presentan como donantes, etc, siendo posteriormente invitados a donar el excedente de sus muestras al biobanco.

El Biobanco IBSP-CV

El Biobanco IBSP-CV se constituye como un servicio de apoyo a la investigación de excelencia cuya finalidad es gestionar colecciones de muestras biológicas humanas de alta calidad e información asociada a las mismas que permitan a los grupos de investigación el abordaje de proyectos de interés biomédico y en materia de salud pública.³

Los objetivos fundamentales del biobanco son:

1. Promover la creación y mantenimiento de colecciones poblacionales (en régimen de biobanco) de muestras de sujetos residentes en la Comunidad Valenciana.
2. Promover la creación y mantenimiento de colecciones de muestras asociadas a programas de prevención y control de enfermedades puestos en marcha por la *Conselleria de Sanitat*.
3. Ofrecer un Servicio de Custodia de colecciones asociadas a proyectos de investigación o colecciones asociadas a líneas de investigación.
4. Suministrar sin ánimo de lucro las muestras biológicas almacenadas en régimen de biobanco a grupos de investigación que cumplan los requisitos científicos y éticos exigibles para su uso.
5. Garantizar el respeto a los derechos y libertades fundamentales, protección de la dignidad e identidad del donante y tratamiento de sus datos personales.
6. Ofrecer servicios de apoyo a la investigación.
7. Actuar como biobanco de referencia de la Comunidad Valenciana en el contexto de la RVB.

La Colección de Cáncer Hereditario de la CV

Creada con el fin de promover proyectos de investigación, a nivel nacional e internacional, que permitan profundizar en el conocimiento de los síndromes hereditarios de cáncer, la Colección de Cáncer Hereditario presenta un alto valor estratégico en el ámbito de la investigación oncológica, ya que aproximadamente el 20% de los cánceres son hereditarios.

La colección está formada por muestras excedentes de procesos diagnósticos (ADN extraído a partir de sangre periférica y, en función del tipo de síndrome, también por plasma, células mononucleadas, tejido parafinado tumoral y normal distal) del conjunto de tipos de cáncer hereditario en los que se ofrece consejo genético dentro del Programa:

1. Cáncer de mama y ovario familiar
2. Cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) o Síndrome de Lynch I y II
3. Poliposis adenomatosa de colon familiar (PAF)
4. Neoplasia endocrina múltiple (MEN 2) y carcinoma medular de tiroides familiar
5. Síndrome de Von Hippel-Lindau
6. Síndrome de retinoblastoma hereditario
7. Síndrome de Cowden
8. Síndrome de Peutz-Jeghers
9. Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN 1)
10. Síndrome de feocromocitoma/paraganglioma hereditario.

Solicitud y cesión de muestras de la Colección de Cáncer Hereditario de la CV

Todo investigador que desee solicitar muestras de la Colección de Cáncer Hereditario del Biobanco IBSP-CV deberá cumplimentar el formulario de solicitud de muestras para proyectos de investigación disponible en la página Web de la Red Valenciana de Biobancos (RVB): <http://grupos.fisabio.san.gva.es/web/rvb/muestras-y-servicios>

Junto con el formulario de solicitud de muestras deberá adjuntarse la siguiente documentación:

- Memoria del proyecto de investigación.
- Correspondiente aprobación de un Comité de Ética.

El Biobanco IBSP-CV únicamente cederá muestras de la Colección de Cáncer Hereditario a la persona responsable de una investigación siempre que exista consentimiento del sujeto fuente para la cesión.

Sólo se cederán muestras para las solicitudes que procedan de proyectos de investigación que hayan sido científicamente aprobados. En cualquier caso, la cantidad de nuestra cedida será la mínima necesaria para la realización del proyecto.

Las muestras y los datos asociados sólo se cederán por regla general de manera anónima o disociada. No obstante, en aquellos casos en los que la naturaleza del proyecto de investigación requiera disponer de datos clínicos adicionales acerca de los sujetos fuente, el biobanco coordinará la obtención desde esta información con el centro donde se obtuvo la muestra, siempre que esta no haya sido anonimizada.

La cesión requerirá que la persona responsable de la investigación cumplimente el formulario de solicitud de la RVB, en el que se hará constar el proyecto a desarrollar y el compromiso explícito de no utilizar el material solicitado para un uso diferente del señalado en el mismo, a la que se acompañará el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente al proyecto para el que se solicitan las muestras.

El Director Científico del biobanco consultará con la Comisión Técnica de la Colección sobre la disponibilidad de las muestras y la existencia de posibles conflictos.

El Director Científico del biobanco emitirá un informe técnico donde se indique la disponibilidad de material y la existencia o no de conflictos. Dicho informe será remitido, junto con la solicitud, para su evaluación por los órganos de deliberación y asesoramiento (Comité Científico y Comité de Ética de la RVB).

La cesión deberá ser informada de forma positiva por el Comité Científico, el Comité de Ética de la RVB y por el Director Científico del biobanco a la vista de la solicitud presentada.

La solicitud se acompañará además de un documento de acuerdo de cesión que suscribirán la persona responsable de la investigación y el Director Científico del biobanco.⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manuel Morente & Manel Esteller (2007). Investigación Traslacional y Biobancos. En Investigación Biomédica en España. Aspectos Bioéticos, Jurídicos y Científicos. Capítulo VI. Editorial Comares.
2. Plan Oncológico de la Comunitat Valenciana 2011 -2014. Valencia: Generalitat Valenciana.
3. Conselleria de Sanitat.; 2011
4. Memoria descriptiva del Biobanco IBSP-CV. FISABIO; 2013
5. Reglamento Interno de Funcionamiento del Biobanco IBSP-CV. FISABIO; 2013

Anexo 6. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Todos los miembros del grupo elaborador de esta guía de práctica clínica han declarado ausencia de conflicto de interés.

Diana Carolina Chaparro Barrios, Dolores Cuevas Cuerda y Dolores Salas Trejo, han declarado ausencia de intereses.