

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER HEREDITARIO



# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER HEREDITARIO



#### Responsables de la edición:

Servicio de la Oficina del Plan del Cáncer  
Dirección General de Salud Pública

#### Con la Colaboración:

Servicio de Protocolización e Integración Asistencial.  
Dirección General de asistencia Sanitaria

#### Para cualquier consulta puede dirigirse a:

Oficina del Plan del Cáncer  
Dirección General de Salud Pública  
Conselleria de Sanitat  
e-mail: [pcancer\\_val@gva.es](mailto:pcancer_val@gva.es)

Tel: :96 192.58.25  
Fax: 96 192 58 32  
Avda. Cataluña, 21  
46020 VALENCIA

*Este proyecto ha sido financiado a cargo de los fondos para la cohesión territorial 2009 del Ministerio de Sanidad y Política Social que fueron aprobados en el CISNS, como apoyo a la implementación a la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud*

Esta Oncoguía de Consejo Genético en Cáncer Familiar ha sido evaluada por la Comisión de Valoración de documentos de actuación clínica de la Conselleria de Sanitat, de acuerdo con los criterios que se pueden consultar en <http://www.san.gva.es/cas/prof./homeprof.html>

**Edita:** Generalitat. Conselleria de Sanitat

**© de la presente edición:** Generalitat, 2009

Segunda edición

**ISBN:** 978-84-482-5307-3

**Depósito legal:** V-4320-2009

**Diseño/Maquetación:** MP Estudio Diseño Global S.L.

**Imprime:** Sorell Impresores S.L.

Esta Guía de Práctica clínica en Cáncer Hereditario se ha realizado dentro del marco del Plan Oncológico de la Comunitat Valenciana. Los autores, profesionales de la Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana, declaran no tener ningún conflicto de interés en la redacción de este documento.

## COMITÉ EDITORIAL

Pascual Bolufer Gilabert	Hospital Universitario La Fe de Valencia
Dolores Cuevas Cuerda	Dirección General de Asistencia Sanitaria
Isabel Chirivella González	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Mercedes Goicoechea Sáez	Dirección General de Salud Pública
Carmen Guillén Ponce	Hospital General d'Elx
José Antonio López Guerrero	Fundación Instituto Valenciano de Oncología
Salvador Lledó Matoses	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Araceli Málaga López	Dirección General de Salud Pública
Eduardo Martínez Dueñas	Hospital Provincial de Castellón
Juan Silvestre Oltra Soler	Hospital Universitario La Fe de Valencia
Dolores Salas Trejo	Dirección General de Salud Pública
Ángel Segura Huerta	Hospital Universitario La Fe de Valencia
José Luis Soto Martínez	Hospital General d'Elx

## RELACIÓN DE AUTORES

#### Anatomopatólogo:

Artemio Payá Roma      Hospital General Universitario de Alicante

#### Biólogos y Genetistas moleculares:

Victor Manuel Barberá Juan	Hospital General d'Elx
Magdalena Beneyto Juan	Hospital Universitario La Fe de Valencia
Pascual Bolufer Gilabert	Hospital Universitario La Fe de Valencia
Adela Castillejo Castillo	Hospital General d'Elx
Eva Esteban Cardeñosa	Hospital Universitario La Fe de Valencia
José Antonio López Guerrero	Fundación Instituto Valenciano de Oncología
Juan Silvestre Oltra Soler	Hospital Universitario La Fe de Valencia
Sarai Palanca Suela	Hospital Universitario La Fe de Valencia
Félix Prieto García	Instituto Valenciano de Genética (IVGEN)
José Luis Soto Martínez	Hospital General d'Elx

#### Cirujano General:

Salvador Lledó Matoses Hospital Clínico Universitario de Valencia

#### Digestólogo:

Teresa Sala Felis Hospital Universitario La Fe de Valencia

#### Enfermeras de las Unidades de Consejo Genético:

Dolores Chover Lara Hospital Provincial de Castellón  
Vicenta Garcés Honrubia Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Mercedes García Garijo Hospital Universitario La Fe de Valencia

#### Oncólogos:

Jorge Aparicio Urtasun Hospital Universitario La Fe de Valencia  
Julia Balaguer Guill Hospital Universitario La Fe de Valencia  
Andrés Cervantes Ruipárez Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Isabel Chirivella González Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Carlos Fernández Martos Fundación Instituto Valenciano de Oncología  
Carmen Guillén Ponce Hospital General d'Elx  
Vicente Guillem Porta Fundación Instituto Valenciano de Oncología  
Ana M<sup>a</sup> Lluch Hernández Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Eduardo Martínez Dueñas Hospital Provincial de Castellón  
Francisca Moreno Macián Hospital Universitario La Fe de Valencia  
Álvaro Rodríguez Lescure Hospital General d'Elx  
Ángel Segura Huerta Hospital Universitario La Fe de Valencia

#### Psicólogas Clínicas:

Vicenta Almonacid Guinot Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Catalina Aubalat Suárez Hospital General d'Elx  
Marta Belenchón Lozano Hospital Universitario La Fe de Valencia  
Pilar Peris Suller Hospital Provincial de Castellón

#### Técnicos de Salud Pública:

Mercedes Goicoechea Sáez Dirección General de Salud Pública  
Araceli Málaga López Dirección General de Salud Pública  
Dolores Salas Trejo Dirección General de Salud Pública

#### Asistencia Sanitaria:

Dolores Cuevas Cuerda Dirección General de Asistencia Sanitaria

## REVISORES EXTERNOS

Pedro Pérez Segura  
Judith Balmaña Gelpi  
Instituto Médico Valenciano

S. Oncología médica Hosp. Clínico Univ. de Madrid  
S. Oncología médica Hosp. Vall d'Hebrón de Barcelona

## COLABORADORES

Salvador Aliño Pellicer  
M<sup>a</sup> José Arenas Morcillo  
Juan Bautista Gamboa Martínez  
Isabel Civera Peris  
Esther Duarte Segura  
Carlos Ferrer Albiach  
Zaida García Casado  
M<sup>a</sup> José Herrero Cervera  
Pilar Llombart Fuertes  
Carmen Martínez Sevilla  
Blanca Munárriz Gandía  
Enrique Ochoa Aranda  
Raquel Perea Ibáñez  
Ignacio Romero Noguera  
Rocio Romero Refes  
Beatriz Sánchez Heras  
Isabel Tena García

Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Hospital General d'Elx  
Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Dirección General de Salud Pública  
Dirección General de Salud Pública  
Hospital Provincial de Castellón  
Fundación Instituto Valenciano de Oncología  
Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Fundación Instituto Valenciano de Oncología  
Hospital General d'Elx  
Hospital Universitario La Fe de Valencia  
Hospital Provincial de Castellón  
Hospital General d'Elx  
Fundación Instituto Valenciano de Oncología  
Fundación Instituto Valenciano de Oncología  
Hospital General d'Elx  
Hospital Provincial de Castellón

## PRESENTACIÓN

---

En las últimas décadas se han realizado enormes progresos en el ámbito de la genética molecular, que han puesto de manifiesto el descubrimiento de muchos genes implicados en el desarrollo de ciertos tumores. 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 ubicadas en los servicios de oncología médica de 5 hospitales de nuestra Comunitat, y que actúan a la vez como puntos de referencia del resto de hospitales de la 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.

Para la coordinación de estas actividades, 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, que pretende asesorar y establecer recomendaciones apoyadas en la evidencia científica disponible hasta el momento, en la difícil toma de decisiones que se plantean habitualmente en el quehacer diario de todo profesional sanitario.

Con este objetivo se publicó la 1ª edición de esta onco guía de cáncer hereditario, y dada la amplia aceptación tenida, se presenta aquí la 2ª edición revisada y actualizada.

Esperamos que esta guía de práctica clínica sirva a todos los profesionales sanitarios como herramienta de ayuda en la toma de decisiones y consiga disminuir la variabilidad en la práctica clínica. Con esto pretendemos hacer un uso óptimo y apropiado de los recursos sanitarios, y en definitiva mejoraría la calidad asistencial prestada a nuestros usuarios y ciudadanos.

Manuel Cervera Taulet  
Conseller de Sanitat

## PRÓLOGO

---

El cáncer junto con las enfermedades cardiovasculares constituyen las primeras causas de muerte en los países desarrollados. Entre los tumores, el cáncer hereditario supone alrededor del 5-10%, y dentro de estos ocupan un lugar primordial los cánceres de colon, y el cáncer de mama-ovario entre otros. Los descubrimientos en genética molecular de la implicación de las alteraciones genéticas en el riesgo aumentado de desarrollo a lo largo de la vida del individuo de ciertos tipos de tumores, llevó a la puesta en marcha del Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario en nuestra Comunitat.

En este marco, y conscientes de su importancia, el Plan Oncológico de la Comunitat Valenciana 2007-2010 contempla como uno de sus objetivos “consolidar el programa de consejo genético en cáncer hereditario” y para ello se establecen cinco líneas principales de actuación, entre ellas: elaborar un programa de garantía de calidad de los laboratorios, promover la investigación sobre cáncer hereditario y organizar programas de seguimiento específico para personas de alto riesgo.

Así, siguiendo estas directrices y como un indicador de proceso de calidad del programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario de la Comunitat Valenciana, se elaboró la oncoguía de Consejo Genético de nuestra Comunitat que se publicó en su primera edición en 2008. Las guías de Práctica Clínica se definen como: “aseveraciones desarrolladas sistemáticamente para ayudar en las decisiones al médico y al paciente sobre la atención apropiada en circunstancias clínicas específicas”. Cada una de las aseveraciones o recomendaciones están basadas en la evidencia científica disponible y se consideran estándares de proceso pues recomiendan acciones concretas en un paciente determinado.

Esta oncoguía pretende ser una herramienta de utilidad a todos los profesionales sanitarios, y a los propios pacientes, para disminuir la variabilidad de la práctica clínica, estableciendo criterios e indicaciones de uso apropiado de recursos en las diversas situaciones clínicas de cada paciente concreto. Con el objetivo de mejorar la calidad de la asistencia en cáncer a los usuarios de nuestra Comunitat.

En la elaboración de esta guía han participado activamente diferentes profesionales sanitarios, procedentes de diversas especialidades médicas implicadas y de otros ámbitos: genetistas, cirujanos, oncólogos médicos, patólogos, personal de enfermería, psicólogos, y técnicos de Salud Pública. Por consenso, el grupo de trabajo determinó la estructura de la guía, la redacción de cada uno de los capítulos, la elaboración de algoritmos y protocolos, así como la gradación del nivel de evidencia en que se basan las recomendaciones. Un Comité Editorial dio soporte a los grupos de profesionales, supervisando y coordinando los diferentes apartados de la guía. Se solicitó ade-

más la revisión por profesionales expertos y de reconocido prestigio de otras comunidades Autónomas y por el Instituto Médico Valenciano. No ha existido conflicto de interés alguno por parte de los grupos de profesionales que han participado en la elaboración de esta onco guía.

Esta guía constituye la 2ª edición revisada y actualizada sobre cáncer hereditario, y está estructurada en diferentes capítulos donde se detallan los aspectos específicos de cada síndrome, criterios de remisión, procesos de confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento; con un cuadro final de recomendaciones con el nivel de evidencia correspondiente.

Manuel Escolano Puig  
Director General de Salud Pública

Mª Luisa Carrera Hueso  
Directora General de Asistencia  
Sanitaria

## ÍNDICE

Presentación	7
Prólogo	9
I. Introducción	15
I.1. Justificación y necesidades de la guía	16
I.2. Objetivos	16
I.3. Metodología de elaboración	17
I.4. Redacción, revisión y actualización	17
2. Programa de Consejo Genético en Cáncer en la Comunitat Valenciana	19
2.1. Introducción	20
2.2. Características de la información genética	20
2.3. Objetivo general	21
2.4. Tipos de cáncer hereditario	21
2.5. Organización del programa de consejo genético en cáncer	22
2.6. Proceso del Consejo Genético: Circuito asistencial	24
2.7. Algoritmo I: Actividad y seguimiento en las unidades del consejo genético	28
2.8. Referencias bibliográficas	29
3. Cáncer hereditario de mama y ovario	31
3.1. Introducción	32
3.2. Métodos diagnósticos	32
A) Diagnóstico clínico	32
a.1) Criterios para remitir a la UCGC	33
B) Diagnóstico genético	33
b.1) Riesgo de cáncer en portadores de mutaciones de <i>BCRA1/BRCA2</i>	34
b.2) Riesgo de otros tumores en portadores de mutación	36
b.3) Estudio de mutaciones en los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	36
3.3. Medidas de reducción de riesgo tras la detección de mutación en <i>BCRA</i>	39
A) Seguimiento	40
B) Quimiopreención	44
C) Cirugía reductora de riesgo	47

3.4. Alternativa en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama hereditario tras un resultado genético no informativo (no se detecta mutación en <i>BCRA</i> )	52
3.5. <b>Algoritmo 2: Diagnóstico genético y seguimiento</b>	<b>53</b>
3.6. Referencias bibliográficas	54
<b>4. Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP): Síndrome de Lynch</b>	<b>61</b>
4.1. Introducción	62
4.2. Métodos diagnósticos	62
A) Diagnóstico clínico	62
a.1) Criterios para remitir a la UCGC	63
B) Diagnóstico genético	64
b.1) Riesgo de cáncer en portadores de mutaciones de CCHNP	64
b.2) Riesgo de otros tumores en portadores de mutación	67
b.3) Estudio de mutaciones en los genes <i>MMR</i>	68
4.3. Medidas de reducción de riesgo tras la detección de mutación en el CCHNP	70
A) Seguimiento	70
B) Quimioprevención	74
C) Cirugía reductora de riesgo	74
4.4. <b>Algoritmo 3: Diagnóstico genético y seguimiento</b>	<b>75</b>
4.5. Referencias bibliográficas	77
<b>5. Poliposis adenomatosa familiar (PAF)</b>	<b>81</b>
5.1. Introducción	82
5.2. Métodos diagnósticos	82
A) Diagnóstico clínico	82
a.1) Criterios para remitir a la UCGC	84
B) Diagnóstico genético	85
b.1) Estudio de mutaciones en los genes <i>APC</i> y <i>MYH</i>	85
5.3. Manejo clínico de la PAF	87
5.3.1) Cirugía reductora de riesgo	87
5.3.2) Seguimiento	88
5.3.3) Situaciones extracolónicas	90
5.3.4) Manejo de tumores desmoides	91
5.3.5) Quimioprevención	91
5.3.6) Protocolo de prevención-intervención en la poliposis asociada al gen <i>MYH</i>	92
5.4. <b>Algoritmo 4: Diagnóstico genético y seguimiento</b>	<b>92</b>
5.5. Referencias bibliográficas	93

<b>6. Otros síndromes de cáncer hereditario</b>	<b>95</b>
6.1. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y carcinoma medular de tiroides	96
6.2. Síndrome de Von Hippel-Lindau	97
6.3. Retinoblastoma	98
6.4. Síndrome de Peutz-Jeghers	101
6.5. Síndrome de Cowden	105
6.6. Estudio de mutaciones en los genes <i>RET</i> , <i>VHL</i> y <i>RBI</i>	109
6.7. Referencias bibliográficas	112
<b>7. Evaluación psicológica del paciente y los familiares</b>	<b>117</b>
7.1. Introducción	118
7.2. Objetivos	119
7.3. Metodología	120
7.4. Intervenciones y tratamientos psicológicos	122
7.5. <b>Algoritmo 5: toma de decisiones caso índice. Evaluación psicológica</b>	<b>124</b>
7.6. <b>Algoritmo 6: toma de decisiones familiares. Evaluación psicológica</b>	<b>125</b>
7.7. Referencias bibliográficas	126
<b>8. Anexos</b>	<b>129</b>
8.1. Aspectos legales y éticos	130
8.2. Consentimientos informados	132
8.2.a) Consentimiento para estudio	133
8.2.b) Consentimiento para investigación	138
8.3. Orden de 3 de marzo de 2005	144
8.4. Sectorización del consejo genético en la Comunitat Valenciana	148
8.5. Manual de calidad de los laboratorios de genética molecular	150
8.6. Tablas de niveles de evidencia y recomendación	156
8.7. Tablas de revisión sistemática de la bibliografía utilizada	161
<b>9. Recomendaciones</b>	<b>165</b>
<b>10. Glosario de términos técnicos, códigos CIE 9-MC</b>	<b>171</b>





# INTRODUCCIÓN

## **I.1. JUSTIFICACIÓN Y NECESIDADES DE LA GUÍA**

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 adecuados 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 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.

## **I.2. OBJETIVOS DE LA GUÍA**

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 más elevado que la población general de desarrollar tumores malignos.

Las recomendaciones desarrolladas pretenden informar y aconsejar como 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 evite la variabilidad profesional y en definitiva mejore la calidad asistencial.

## **I.3. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN**

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.

La clasificación del nivel de evidencia utilizada es la del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (OCEBM), y se justifica porque en esta oncogüa se valoran aspectos sobre procedimientos diagnósticos, intervenciones terapéuticas y preventivas, factores pronósticos y de riesgo; que si que están consideradas en esta clasificación y no son tenidas en cuenta en otras clasificaciones.

En su elaboración se han seguido las directrices del documento AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation for Europe, <http://www.agreecollaboration.org>). Para su confección se crearon grupos de trabajos formados por profesionales de los distintos ámbitos sanitarios: oncólogos médicos, expertos en genética y biología molecular, patólogos, psicólogos y médicos de salud pública. Se repartieron las tareas por áreas temáticas; se realizó una búsqueda de la literatura científica, se identificó la evidencia mediante la revisión sistemática de la literatura y se formularon las recomendaciones de acuerdo al peso de la evidencia sobre la que se sustentaron.

## **I.4. REDACCIÓN, REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN**

La guía se presenta escrita en dos versiones: una guía completa, que contiene toda la información y una guía resumida que, en formato breve, contiene todas las recomendaciones por cada capítulo y apartado, así como los principales algoritmos. Una versión preliminar y abreviada de este programa se presentó en el año 2005. Está prevista la actualización de esta guía transcurridos 3 años desde su publicación.

La Guía ha sido sometida a una revisión externa para poder garantizar su validez. Así, se solicitó su valoración por revisores externos: profesionales de prestigio del Instituto Médico Valenciano y de otras Comunidades Autónomas.

A los seis meses de su publicación ha sido necesaria una 2ª edición con las actualizaciones y modificaciones necesarias.

**PROGRAMA DE CONSEJO  
GENÉTICO EN CÁNCER  
EN LA COMUNITAT  
VALENCIANA**

## 2.1. 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 3 de marzo de 2005 de la Conselleria de Sanitat** (DOGV-Núm.4.969, 18/3/2005) (ver anexo).

## 2.2. 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 varias fases por parte de un profesional cualificado. 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.

## 2.3. 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).

## 2.4. 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. Von Hippel-Lindau
6. Retinoblastoma Hereditario
7. Síndrome de Cowden
8. Síndrome de Peutz-Jeghers

Cada uno de estos síndromes son objeto de una guía de actuación específica, atendiendo a la necesidad de coordinar y homogeneizar los criterios de remisión a las unidades de consejo genético, las acciones preventivas diagnósticas y terapéuticas para cada tipo de síndrome.

## 2.5. 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:

- a) 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.
- b) Precisar los objetivos anuales y evaluar la aplicación de la metodología y el cumplimiento de dichos objetivos.
- c) Verificar la adecuación de los recursos materiales y humanos en función del análisis de los resultados.
- d) 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.
- e) Efectuar la evaluación global de las actividades de consejo genético en cáncer y de sus repercusiones sanitarias y sociales.
- g) 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.

### 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 como unidades de gestión clínica 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. Cada Unidad de Consejo Genético en Cáncer debe elaborar un plan de gestión clínica en el que se recogerá

la cartera de servicios, el volumen de actividad, la financiación, los objetivos asistenciales, docentes y de investigación y sus niveles de calidad.

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

### Laboratorios

Los laboratorios de referencia que efectúen los estudios genéticos, tal y como establece la Orden de 3 de marzo de 2005, 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*”<sup>1</sup> incluida entre las publicaciones del Instituto de Salud Carlos III<sup>2</sup> o de otras publicaciones similares<sup>3,4</sup>. 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

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.

### 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:

-Será función de Atención Primaria: Identificación de casos 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.

-Será función de Atención Especializada: Identificación de casos 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.

## 2.6. 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 unos 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 los criterios de sectorización establecidos en el programa.

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**:

- Quando 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.
- Quando 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 3 de Marzo del 2005 de la Conselleria de Sanitat; DOGV-Núm.4.969/183/2005), 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. Estas muestras junto con el volante de petición se remitirán de forma prioritaria al laboratorio de referencia que efectúe los estudios genéticos de los genes implicados en el síndrome.

### Resultados de los estudios genéticos

Las alteraciones genéticas se identifican comparando la secuencia del producto de PCR con la secuencia del gen específico que se trate, recogida en el GenBank, empleando alguno de los programas informáticos de que se disponen en la Web (BLAST). Las mutaciones o variaciones genéticas encontradas se consultan en las bases de datos existentes para ver si se trata de una mutación descrita (BIC, Mismatch Repair Genes Variant Database). Las mutaciones se anotan siguiendo la nomenclatura genética de den Dunden et al 2000 <sup>5</sup> o de la Human Genome Variation Society <sup>6</sup>.

### Mutación patogénica

Se consideran mutaciones patogénicas aquellas que cumplen alguno de los siguientes criterios: i) las que generan un codón de parada prematuro que darán origen a una proteína truncada (mutación de codón de parada y pequeñas deleciones o inserciones que generan cambio en el patrón de lectura); ii) mutaciones que afectan a sitios de splicing que dan origen a transcritos aberrantes; iii) mutaciones que producen cambio de aminoácido o silentes en las que se ha demostrado su efecto patogénico; iv) grandes reordenamientos detectados por MLPA y confirmados por RT-PCR.

### 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 en los genes responsables del síndrome. En este último apartado también se incluyen los resultados con variantes de efecto clínico desconocido (VED), o significado incierto.

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 aquellos 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 <sup>7</sup>.

## CUARTA FASE

### (en la consulta de consejo genético)

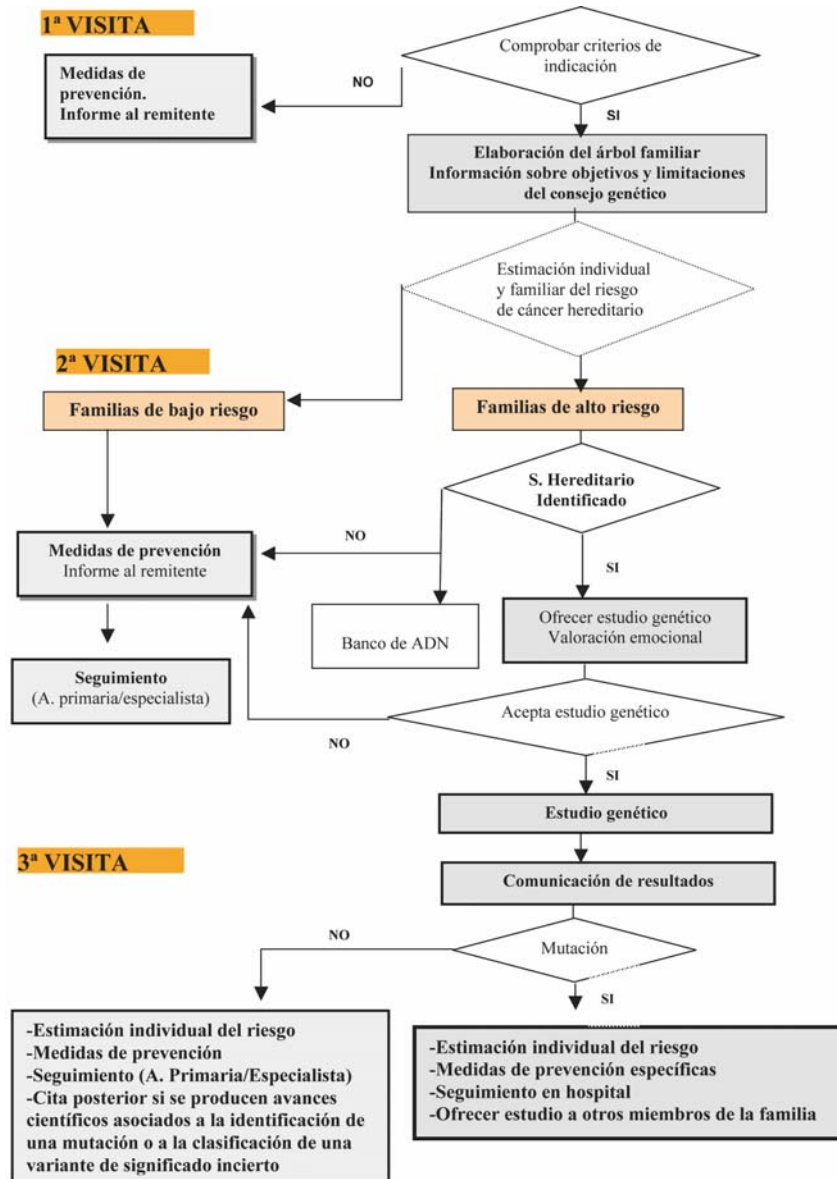
Se hace un breve recordatorio de lo comentado en la visita anterior y se actualiza el árbol familiar, explicando los resultados del estudio genético:

**-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.

## 2.7. ALGORITMO I: ACTIVIDAD Y SEGUIMIENTO EN LAS UNIDADES DEL CONSEJO GENÉTICO



## 2.8. 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 N° 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. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extension and suggestions to describe complex mutations: a discussion. Human Mutation. 2000;15:7-12
6. Human Genome Variation Society: Nomenclatura para designar las mutaciones (<http://HGVS.org/mut-nomen>)
7. 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 HEREDITARIO  
DE MAMA Y OVARIO**

## 3.1. 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 frecuente para desarrollarlo<sup>1,2</sup>. Sin embargo, sólo del 5-10% se considera hereditario y por tanto debido a una mutación heredada de uno de los padres<sup>3</sup>, y en el 15-20% existen casos de agregación familiar sin presentar un patrón de herencia autosómico dominante.

Las mutaciones en los genes, susceptibilidad a cáncer de alta penetrancia *BRCA1* y el *BRCA2*, consecuencia de una mutación en línea germinal, son las más frecuentemente asociadas al cáncer de mama/ovario hereditarios. 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 otros<sup>4</sup>.

Según el metaanálisis 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*<sup>5</sup>.

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 genético<sup>6</sup>.

## 3.2. MÉTODO DIAGNÓSTICO

### A) Diagnóstico clínico

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.

### a.1) Criterios para remitir a la UCG

En los siguientes casos está justificado el estudio genético de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, debido a la alta probabilidad de detectar una mutación en dichos genes<sup>7-10</sup>:

#### Familias con un único caso de cáncer de mama

- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años, o
- Cáncer de mama primario bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores) o
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente

#### Familias con dos casos en familiares de primer grado \*

- Dos casos de cáncer de mama o cáncer de mama bilateral, al menos uno diagnosticado antes de los 50 años, o
- Dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad), o
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad), o
- Un caso de cáncer de mama en varón y otro de mama/ovario mujer (independientemente de la edad)

#### Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado

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

\*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 dará preferencia según los siguientes criterios: 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 familias en las que existe una probabilidad razonable

de detectar una mutación. 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.

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 técnicas<sup>10</sup>. El porcentaje mayor de mutaciones (50-70%) apareció en familias con cáncer de mama y ovario donde 3 o más casos estaban afectos 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 en mutaciones BRCA1/BRCA2**

En una consulta de consejo genético resulta crítico calcular de forma precisa el riesgo 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%)<sup>11</sup>.

Recientemente se ha publicado un meta-análisis sobre la penetrancia de BRCA1 y BRCA2, a partir de los principales estudios publicados. 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<sup>5</sup>. (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<sup>12</sup>.

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

% riesgo de desarrollar cáncer según la edad					
Edad actual	30 AÑOS	40 AÑOS	50 AÑOS	60 AÑOS	70 AÑOS
	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Media (95% IC)	Media (95% IC)
<b>CM: BRCA1</b>					
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)
<b>CM: BRCA2</b>					
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)
<b>CO: BRCA1</b>					
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)
<b>CO: BRCA2</b>					
20a	0.19 (0.09 a 0.47)	0.7 (0.37 a 1.5)	2.6 (1.5 a 4.2)	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 ovario<sup>13</sup>. También la mutación en el gen *BRCA1* confiere un riesgo elevado a padecer cáncer de colon y de próstata<sup>14,15</sup>. 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)<sup>11</sup>.

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<sup>13,16</sup>. 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<sup>14,17</sup>. 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 7.33 (11). 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*<sup>18,19</sup>.

## 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), *BRCA1/20* y *BRCA2*<sup>21</sup>, 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* y *BRCA2* 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)<sup>17,22</sup>.

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.

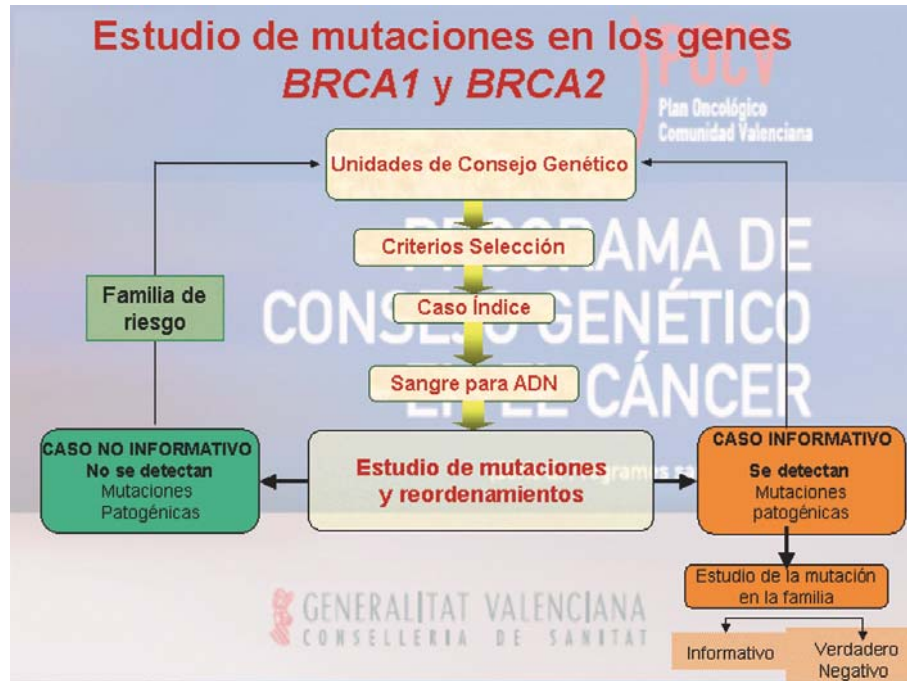
Las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCAs*) se han detectado entre un 15 a un 20% de las mujeres con historia familiar de CM y en el 60 al 80% de las mujeres con historia familiar de CM y CO 23

Las mutaciones patogénicas más frecuentes de los genes *BRCAs* consisten en pequeñas deleciones o inserciones o cambios de un nucleótido que afectan a las zonas codificantes, exones, y cambios de nucleótidos en las zonas de unión intrón-exón que suelen causar la terminación prematura de la síntesis de las proteínas *BRCAs*. La base de datos Breast Cancer Information Core (BIC)<sup>24</sup> 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%<sup>10</sup>.

Aparte de las pequeñas mutaciones también se han encontrado grandes alteraciones o reordenamientos de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, que representan entre el 4-27% de los casos<sup>25,26</sup>. Los escasos estudios efectuados en la población española indican que la prevalencia de estos reordenamientos en el gen *BRCA1* en familias con CM/CO hereditario sería del 1,4%<sup>27</sup>, lo que supone el 8,2% de todas las mutaciones patogénicas identificadas para *BRCA1*.

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* y *BRCA2* se recoge en la Figura 1.

Figura 1. Estudio de las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en las familias con riesgo de CM/CO.



### Rastreo de mutaciones

El estudio de las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* se efectúa en el ADN extraído de los leucocitos de sangre venosa. Todos los métodos requieren la amplificación del ADN de los genes *BRCA1* y *BRCA2* de las zonas codificantes (exones) y zonas colindantes (intrones) mediante PCR<sup>28</sup>. La identificación de las mutaciones puntuales se realiza bien mediante la secuenciación directa de todos los productos de PCR o efectuando un cribado previo de mutaciones de estos productos, seguidos de la secuenciación posterior de los productos de PCR en que se detecte la presencia de mutaciones. Los métodos de cribado previo empleados se basan en la detección de heterodúplex que se efectúa mediante electroforesis en geles sensibles a los cambios de conformación<sup>29</sup>, cromatografía líquido-líquido de alta presión, electroforesis capilar<sup>30</sup>, etc. Ninguno de los métodos de cribado tiene capacidad para detectar la totalidad de las mutaciones, aunque cubren más del 90% de las mismas.

Los grandes reordenamientos pasan desapercibidos con los procedimientos para detección de pequeñas mutaciones requiriendo el empleo del método de MLPA<sup>31</sup> seguido del análisis posterior de fragmentos mediante electroforesis capilar.

En más del 70% de los casos índice, no se encuentran mutaciones patológicas lo que se denomina como casos no informativos.

La identificación mutaciones e informe de resultados se hace según se indica en el algoritmo 2.

### 3.3. MEDIDAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO TRAS LA DETECCIÓN DE MUTACIÓN EN *BRCA*

#### 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 parece reducir el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutación en *BRCA1/2*<sup>3,32</sup>. Dos estudios han sugerido que el aumento de peso (especialmente en jóvenes) podría ser un factor de riesgo en portadoras de la mutación<sup>3,33</sup>. 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, sin embargo, 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<sup>34</sup>. 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;  $p = 0.0004$ )<sup>35</sup>.

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 mujeres<sup>36</sup>.

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 y realizar ejercicio físico con regularidad, y moderar el consumo de alcohol<sup>3,33,36</sup> (NE 4/C).

## A) Seguimiento

Se debe aconsejar el estudio genético a todos los familiares de 1° 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 1° 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.

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, exploración ginecológica, adiestramiento sobre la autoexploración, mamografías, resonancia magnética nuclear mamaria, determinación de CA125 y ecografía transvaginal) en las mujeres *BRCA+*. 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 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, y mamografía anual comenzando a los 25-30 años. En los últimos años, también se ha incorporado la resonancia magnética (RM) como instrumento de cribado en las mujeres con mutación *BRCA* o con alto riesgo de cáncer de mama (riesgo superior a 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<sup>37,38</sup> (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 ocultos<sup>39-41</sup>. 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<sup>37,38</sup> (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%)<sup>42-44</sup>. 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. Debería recomendarse la realización de mamografías en dos proyecciones con periodicidad anual a partir de los 25-30 años (10 años antes del diagnóstico más joven de la familia o como muy tarde a partir de los 30 años)<sup>42,43</sup> (NE 3b/B).

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. Sin embargo, un gran estudio multicéntrico de casos y controles ha demostrado que no existe un incremento de riesgo de cáncer de mama con la mamografía, subrayando el potencial mayor riesgo de evitar este cribado mamográfico<sup>45</sup>.

La ecografía mamaria tiene una sensibilidad entre 32-44% en mujeres en riesgo hereditario. La adición de la ecografía a la mamografía incrementa ligeramente la sensibilidad del cribado, ya que permite detectar cánceres ocultos a la mamografía, especialmente en mujeres jóvenes con mamas densas<sup>41,46</sup>.

4. La RM mamaria ha emergido en el diagnóstico mamario, como una prueba con teóricas 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*. 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). En el estudio MARIBS, la diferencia en sensibilidad entre la mamografía y la RM resultó muy llamativa entre portadoras de mutaciones en *BRCA1* (92% frente al 23%), pero no fue significativa en *BRCA2* (58% frente al 50%). La gran mayoría de los cánceres detectados en estos programas lo fueron durante el cribado, y sólo un 7% de los mismos fueron diagnosticados en el intervalo entre pruebas. 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 control<sup>39</sup>, 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 supervivencia. No obstante, parece improbable que un gran estudio de tales características pueda llevarse a cabo.

Basándose en la evidencia de estos estudios de screening no-randomizados y de estudios observacionales, la *American Cancer Society* ha recomendado recientemente 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), particularmente en portadoras de mutación en *BRCA* y familiares no-testados de portadores de *BRCA*<sup>47</sup>.

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 30 años<sup>39-41,48</sup> (NE 3b/B).

**Tabla 2: Estudios de cribado que incluyen mamografía, ecografía y RM de mama en mujeres con riesgo hereditario. (Modificado de Mark Robson en: Libro de Cáncer Hereditario, SEOM 2006).**

	Nº de pacientes		Cánceres detectados	Cánceres detectados durante el cribado	Nº (%) de cánceres detectados con cada modalidad		
	Global	Portadoras			mamografía	Ecografía	RM
Kriege <sup>39</sup>	1.909	354	45	41 (91%)	18 (40%)	-	32 (71%)
Warner <sup>41</sup>	236	236	22	21 (95%)	8 (36%)	7 (32%)	17 (77%)
Leach <sup>48</sup>	649	120	35	33 (94%)	14 (40%)	-	27 (77%)
Kuhl <sup>40</sup>	529	43	43	40 (93%)	14 (33%)	17 (39%)	39 (90%)
EE.UU.	390	?	4	4 (100%)	1 (25%)	-	4 (100%)
Italia	278	75	18	18 (100%)	10 (59%)	12 (65%)	17 (94%)
TOTAL	3.991	828	167	157 (94%)	65 (39%)	36 (43%)	136 (81%)

5. Aunque existe unanimidad, con escasas y recientes excepciones, 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 parece ser poco eficaz para detectar estos tumores en estadios iniciales<sup>49-53</sup>. Para una mujer portadora de mutaciones *BRCA*, no existen estudios que revelen claramente el beneficio del programa de seguimiento. El común acuerdo, de nuevo procedente de las recomendaciones de paneles de expertos, suele proponer la realización de exploración ginecológica con ecografía transvaginal y determinación sérica de CA 125 con una periodicidad semestral para las mujeres con mutación *BRCA+* desde los 30 años<sup>49-52</sup> (NE 4/C). Sería conveniente promover estudios que evalúen nuevas formas de diagnóstico precoz de cáncer de ovario con una mayor sensibilidad y, sobre todo, capaces de diagnosticar estadios precoces de estos tumores.

### Seguimiento clínico en varones portadores de mutaciones en *BCRA*

En varones portadores de mutación en el gen *BRCA2*, el riesgo de cáncer de mama se sitúa en un 6-7%, y aún menor en las mutaciones de *BRCA1*. Por ello, únicamente se recomienda el seguimiento clínico con autoexploración mamaria mensual y advertir al individuo y a su médico de que mantengan un alto índice de sospecha ante la aparición de cualquier anomalía. En estos casos se realizará una exploración clínica y valoración con mamografía +/- ecografía mamaria cuando la exploración sea anormal.

Dado el aumento de riesgo de cáncer de próstata que conllevan estas mutaciones, especialmente con *BRCA2*<sup>11,14,17</sup>, también se recomienda cribado de cáncer de próstata con examen rectal y PSA anual a iniciar entre los 40-50 años<sup>54</sup> (NE 4/C).

## 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)<sup>55</sup>.

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<sup>56-60</sup>.

Una revisión que analiza en conjunto los datos de dichos estudios, prueba que el tamoxifeno puede reducir el riesgo de aparición de cáncer de mama en mujeres con un riesgo "superior" al normal<sup>61</sup>.

Recientemente se han publicado 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. Raloxifeno es tan efectivo como tamoxifeno en la reducción de riesgo de cáncer de mama invasivo con un menor riesgo de complicaciones (eventos tromboembólicos y cataratas), y un menor riesgo aunque no significativo de cáncer uterino. Aunque hubo una mayor reducción de casos de carcinomas no-invasivos con tamoxifeno, estas diferencias no fueron significativas<sup>62</sup>. No hay datos de raloxifeno en mujeres premenopáusicas.

Hace falta un seguimiento mucho más prolongado de los estudios de quimioprevención y datos sobre reducción en la mortalidad, de los que no se dispone (el seguimiento estimado para obtener información definitiva sobre reducción de mortalidad era de unos 15-20 años), antes de poder llegar a unas conclusiones definitivas, que fundamenten una recomendación de quimioprevención para mujeres con riesgo aumentado para el cáncer de mama. Hay que tener en cuenta que el uso de tamoxifeno no está exento de toxicidad, y se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica, cáncer de endometrio y síntomas relacionados con la menopausia. Pese a ello, 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. 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 quimioprevención 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<sup>63</sup>. 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* recientemente actualizado, 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 <sup>64</sup>. 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). También Pierce y cols. han demostrado recientemente una significativa reducción en la incidencia de cáncer de mama contralateral en portadoras de mutación en *BRCA1/2* que tomaban tamoxifeno (HR 0.31, p=0.05) <sup>65</sup>.

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, raloxifeno o 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 <sup>66</sup> (NE 4/C).

Actualmente también se está investigando el papel de los inhibidores de aromataza en la reducción de riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Los inhibidores de aromataza 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 seguimiento <sup>67</sup>. 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 aromataza reducían además en aproximadamente un 50% la incidencia de nuevos cánceres de mama contralaterales con respecto a tamoxifeno. Debido a estos resultados prometedores se han puesto en marcha varios estudios clínicos cuyo objetivo es demostrar una reducción en la incidencia de cáncer en mujeres postmenopáusicas sanas con elevado riesgo de cáncer de mama: el IBIS-II (compara 5 años de anastrozol frente a placebo), MAP-3/EXCEL (5 años de exemestano frente a placebo) o el APRES (exemestano vs. placebo en postmenopáusicas portadoras de mutación en *BRCA*).

Algunos datos preliminares sugieren que la adición de selenio podría reducir la tasa de rotura cromosómica en tejidos normales de portadores de la mutación en *BRCA1*, por lo que actualmente está siendo investigado como un posible agente de quimioprevención.

## 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-controles <sup>35,68</sup>, 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 <sup>34</sup>.

## 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 raloxifeno a algunas mujeres seleccionadas con mutación en *BRCA2*. Posibles candidatas, en este grupo de alto riesgo, a quimioprevención con tamoxifeno o raloxifeno son:

1. Las mujeres entre 40-50 años sin antecedentes o predisposición a enfermedad tromboembólica: opción de quimioprevención con tamoxifeno <sup>63</sup> (NE 4/C).
2. Las mujeres entre 50-60 años sin antecedentes o predisposición a enfermedad tromboembólica y que hayan sido hysterectomizadas (opción de quimioprevención con tamoxifeno o raloxifeno) o bien no hysterectomizadas (opción de quimioprevención con raloxifeno) <sup>66</sup> (NE 4/C).

Para mujeres por encima de los 60 años, el beneficio potencial de tamoxifeno ha de balancearse cuidadosamente con los riesgos de dicho tratamiento.

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 de 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.

### Mastectomía simple y la mastectomía ahorradora de piel

Llamada también mastectomía total 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. Ésta técnica parece ser muy eficaz a pesar de que no se hayan realizado estudios formales aleatorizados.

Análisis retrospectivos con largos periodos de seguimiento de 13-14 años indican que la mastectomía bilateral reductora de riesgo reduce el riesgo de desarrollar un cáncer de mama de al menos un 90% en mujeres con riesgo moderado y riesgo alto y en portadoras de mutación en BRCA1/2<sup>69,70</sup>. En la actualidad, la mayoría de los autores recomiendan la mastectomía total frente a la mastectomía subcutánea como técnica quirúrgica para reducir el riesgo de cáncer de mama, porque es la técnica con la que quedará menos tejido mamario residual, pero no disponemos de datos que comparen ambas técnicas<sup>71-73</sup>.

Una variante de esta intervención descrita más recientemente es la mastectomía económica de piel o skin-sparing mastectomy, en la que se reduce la cantidad de piel extirpada con la mama practicando un menor huso cutáneo que incluye la areola y pezón. Esta técnica está teniendo un gran desarrollo en la actualidad ya que permite con más facilidad, la reconstrucción inmediata porque recubre mejor el material empleado para crear el volumen mamario<sup>74</sup>.

Con estas técnicas se ha demostrado que la mastectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo de padecer cáncer de mama en un 90% según los resultados de un estudio prospectivo llevado a cabo en la Universidad de Rotterdam en un Programa de Cáncer Familiar, en un grupo de 139 pacientes portadoras de mutaciones de BRCA

1/2<sup>75,76</sup>. Igualmente, Rebbeck y col. observaron tan solo 2 cánceres de mama en 191 mujeres que se realizaron una mastectomía profiláctica, comparado con 184 cánceres en 378 mujeres no intervenidas<sup>77</sup> (NE 3b/B).

Los únicos datos de que se disponen con un seguimiento mayor corresponden a aquellas pacientes que ya habían sufrido un cáncer de mama previamente, a las que se les practicó, con carácter profiláctico, una mastectomía simple con reconstrucción inmediata en la mama contralateral, e indican que la tasa de carcinomas aparecidos es menor del 1% y la reducción de mortalidad por cáncer de mama de un 43%<sup>78</sup>.

Como algunos autores detectan hasta un 10% de carcinomas ocultos tras la mastectomía profiláctica se ha propuesto combinarla con la RM o con la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela, aunque es actualmente motivo de controversia<sup>79-82</sup>.

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<sup>83</sup>.

### Mastectomía subcutánea

La mastectomía subcutánea o adenomastectomía es la técnica quirúrgica de la mama, que con un carácter menos mutilante, pretende extirpar únicamente la glándula mamaria con la intención de evitar el desarrollo de un carcinoma mamario en pacientes de alto riesgo. Consiste en la exéresis del tejido glandular, aunque a diferencia de la mastectomía simple preserva la totalidad de la piel de la mama, incluidos la areola y el pezón. Los resultados estéticos de esta técnica, son mejores comparados con los de la mastectomía simple con reconstrucción inmediata. No obstante, efectuada con la mejor intención oncológica, hay que aceptar que la mastectomía subcutánea 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. Esta técnica, sin embargo, no ha sido estudiada mediante ensayos aleatorizados como una forma válida de tratamiento y tampoco se dispone de datos de seguimiento a largo plazo que confirmen su eficacia, por lo que se considera en fase de investigación. Con todo, es muy atractiva porque consigue un resultado estético superior a la mastectomía simple con reconstrucción, y los datos preliminares sobre el fracaso de la técnica son anecdóticos<sup>84,85</sup>.

### 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 5. 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 <sup>86</sup>.

La vigilancia recomendada para la detección precoz del cáncer de ovario en estas mujeres consiste en una exploración ginecológica, una ecografía transvaginal y en una determinación del marcador CA 125, a partir de los 25 años y con periodicidad cada seis/doce meses. Desafortunadamente, este cribado tiene un bajo valor predictivo y parece ser poco eficaz para detectar estos tumores en estadios iniciales <sup>49,53</sup>. Por ello, se considera que la salpingo-ovariectomía bilateral constituye la alternativa más eficaz para las mujeres mayores de 35 años que han completado sus deseos reproductivos. Debe incluirse la exéresis de las trompas, debido al mayor riesgo de cánceres tubáricos de 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 <sup>87,88</sup>.

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 <sup>89</sup>.

Esta intervención además reduce el riesgo de aparición del cáncer de mama en aproximadamente un 50%, y aparentemente es superior si la cirugía se realiza en una edad más temprana. Aunque no se ha esclarecido totalmente este tema, no parece haber una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres sometidas a ovariectomía después de los 50 años, lo que sugiere que el beneficio es debido a la privación hormonal. Tampoco está claro si las portadoras de mutaciones en BRCA1 y en BRCA2 obtienen iguales beneficios en la reducción de riesgo de cáncer de mama después de la ovariectomía, aunque en un estudio presentado recientemente se demostró un beneficio mayor para las portadoras de mutación en BRCA2 con una reducción de riesgo del 72%, mientras que la reducción de riesgo no era estadísticamente significativa para las portadoras de mutación en BRCA1 <sup>90</sup>.

Así, puede considerarse a la salpingo-ooforectomía 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 con mutación en los genes BRCA1 y BRCA2. Muy probablemente esta reducción del riesgo de cáncer se traslade también en una reducción de la mortalidad, como ya han demostrado Domchek y cols., aunque estos datos deben ser confirmados tras un mayor seguimiento <sup>87,88,91</sup> (NE 3b/B).

La intervención en la actualidad tiene una escasa morbilidad con el empleo de la cirugía laparoscópica con una estancia hospitalaria menor de 48 horas. Los síntomas de una menopausia precoz yatrogénica preocupan a las mujeres jóvenes que escogen la ovariectomía: efecto sobre el hueso, riesgo cardiovascular, sequedad vaginal, sofocos. Con frecuencia la privación hormonal tras la ooforectomía 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 <sup>92</sup>. Asimismo, deben controlarse los efectos de la menopausia precoz en su repercusión sobre la osteoporosis y el perfil lipídico.

En resumen, la salpingo-ooforectomía bilateral laparoscópica constituye una alternativa razonable al cribado de cáncer de ovario, ya que es una intervención poco traumática que reduce el riesgo de cáncer de ovario en un 90-95% y el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 50% si se realiza antes de los 50 años.

**Tabla 3. Reducción del riesgo de cáncer de mama y ovario tras mastectomía u ooforectomía**

	Cáncer Ginecológico (HR) *	Cáncer de mama (HR) *
Kauff et al <sup>87</sup>		
NEJM 2002	0.15 (0.02-1.31)	0.32 (0.08-1.20)
Rebbeck et al <sup>88</sup>		
NEJM 2002	0.04 (0.01-0.16)	0.47 (0.29-0.77)
Rutter et al <sup>93</sup>		
JNCI 2003	0.29 (0.12-0.73)	--
Eisen et al <sup>94</sup>		
JCO 2005	--	0.44 (0.29-0.66)
Domchek et al <sup>91</sup>		
Lancet Oncol 2006	0.11 (0.03-0.47)	0.36 (0.20-0.67)
Kauff et al (MSKCC+PROSE) <sup>90</sup>		
ASCO 2006	0.11 (0.03-0.37)	0.53 (0.30-0.97)

\* HR: Hazard Ratio (razón de riesgo)

La cirugía profiláctica precisa aún de un mayor seguimiento de los estudios prospectivos y retrospectivos realizados para demostrar su eficacia en términos de supervivencia con un mayor nivel de evidencia.

### 3.4. 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 que se recomiendan son similares a las de las pacientes portadoras de mutación, excepto en el seguimiento ginecológico específico, ya que éste no parece necesario en las familias sin mutación en *BRCA* y sin antecedentes familiares de cáncer de ovario. Estos casos posiblemente se asocien a mutaciones en genes aún no identificados que no incrementan el riesgo de cáncer de ovario.

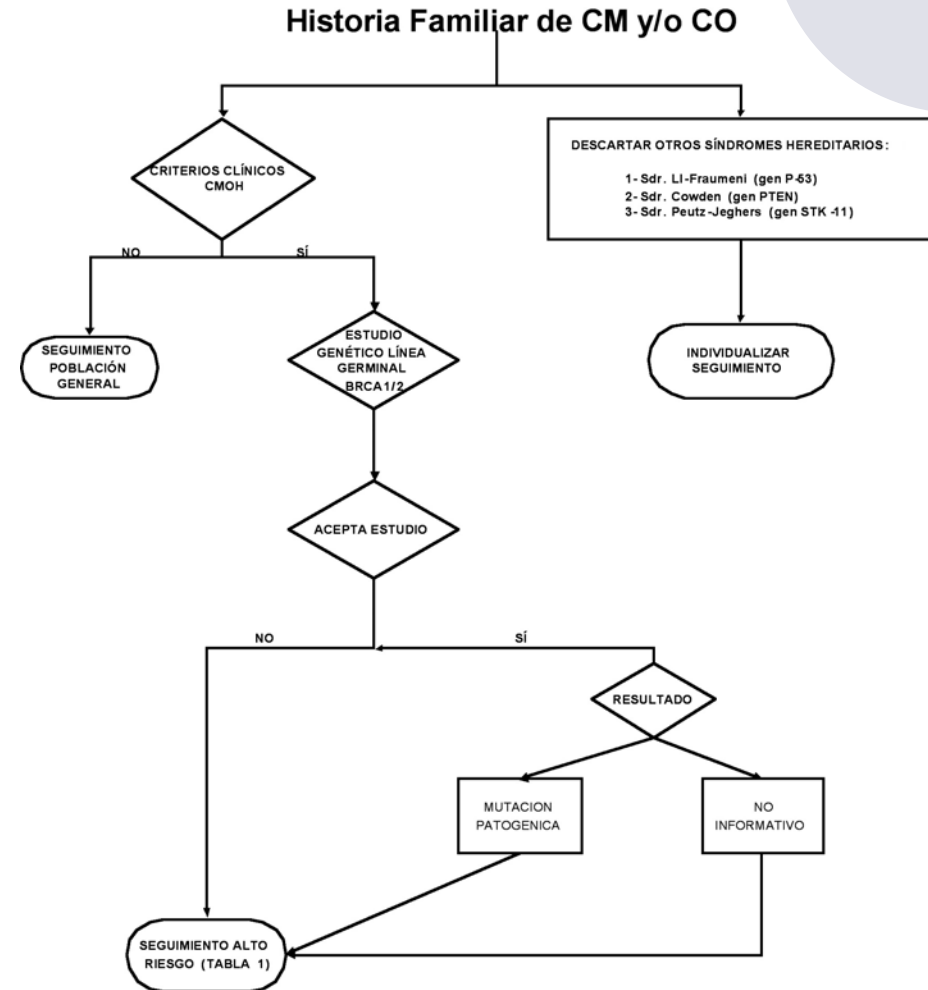
Respecto a la vigilancia mamaria con RM no está claro qué mujeres se beneficiarían de esta modalidad. Según las guías de la *America Cancer Society (ACS)* <sup>47</sup> se debe ofrecer vigilancia con RM mamaria a aquellas mujeres que presenten un riesgo de cáncer de mama > 20-25%, calculado según los métodos BRCAPRO o Claus <sup>47</sup>.

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, 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.

## 3.5. ALGORITMO 2: DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y SEGUIMIENTO

3



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

### 3.6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evans DG, Lalloo F. Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J Med Genet* 2002;39(12):865-71.
2. 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* 2001;358(9291):1389-99.
3. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302(5645):643-6.
4. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4(9):665-76.
5. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329-33.
6. Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol* 2003;21(4):593-601.
7. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. 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* 2001;93(16):1215-23.
8. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2417-25.
9. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1480-90.
10. Díez O, Osorio A, Duran M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, 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* 2003;22(4):301-12.
11. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310-6.
12. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002;86(1):76-83.
13. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, Russell PA, Harrington PA, Chiano M, et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet* 1995;11(4):428-33.
14. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336(20):1401-8.
15. Thompson D, Easton D. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(4):329-36.
16. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, 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* 1998;62(3):676-89.
17. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56(1):265-71.
18. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996;13(1):123-5.
19. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 1997;60(2):313-9.
20. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266:66-71
21. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378:789-92.
22. Antoniou AC, Easton DF. Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. *Genet Epidemiol* 2003;25:190-202.
23. Nathanson KL, Wooster R, Weber BL, Nathanson KN. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat Med* 2001;7:552-6.
24. Breast Cancer Information Core (BIC) : [http://www.nhgri.nih.gov/Intramural\\_research/Lab\\_transfer/Bic/](http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/).
25. Hogervorst FBL, Nederlof PM, Gille JJP, Mc Elgunn CJ, Grippeling M, Pruntel R, Regnerus R, van Welsem T, van Spaendonk R, Menko FH, Kluijft I, Dommering C, Verhoef S, Schouten JP, van't Veer LJ, Pals G. Large Genomic Deletions and Duplications in the BRCA1 Gene Identified by a Novel Quantitative Method. *Cancer Res.* 2003; 63: 1449-1453.
26. Loryn N. Sellner and Graham R. Taylor. MLPA and MAPH: New Techniques for Detection of Gene Deletions. *Hum Mut.* 2004; 23:413-419. (Review).
27. de la Hoya M, Gutiérrez-Enríquez S, Velasco E, Osorio A, Sanchez de Abajo A, Vega A, Raquel Salazar V, Esteban E, Llort G, Gonzalez-Sarmiento R, Carracedo A, Benítez J, Miner C, Díez O, Diaz-Rubio E, Caldes T. Genomic Rearrangements at the BRCA1 Locus in Spanish Families with Breast/Ovarian Cancer. *Clin Chem* 2006;52:8.
28. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988;239 (4839):487-91.
29. Ganguly A, Rock MJ, Prockop DJ. Conformation sensitive gel electrophoresis for rapid detection of single-base differences in double-stranded PCR products and DNA fragments: evidence for solvent-induced bends in DNA heteroduplex. *Pr Natl Acad Sci USA.* 1993; 90:10325-9.
30. Esteban-Cardena E, Duran M, Infante M, Velasco E, Miner C. High-throughput mutation detection method to scan BRCA1 and BRCA2 based on heteroduplex analysis by capillary array electrophoresis. *Clin Chem.* 2004; 50:313-20
31. Schouten JP, Elgunn CJ, Waaijer R, Zuijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 acids nucleic sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002; 33:12.
32. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(14):1094-8.
33. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2005;7(5):R833-43.
34. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(23):1773-9.
35. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8(1):26-34.
36. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., 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* 2002;87(11):1234-45.

37. Pichert G, Bolliger B, Buser K, Pagani O. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol* 2003;14(1):9-19.
38. Robson M. Breast cancer surveillance in women with hereditary risk due to BRCA1 or BRCA2 mutations. *Clin Breast Cancer* 2004;5(4):260-8; discussion 269-71.
39. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351(5):427-37.
40. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8469-76.
41. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Jama* 2004;292(11):1317-25.
42. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001;19(4):924-30.
43. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1260-8.
44. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer* 2004;100(10):2079-83.
45. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol* 2006;7(5):402-6.
46. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(1):177-82.
47. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75-89.
48. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, 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* 2005;365(9473):1769-78.
49. Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2005;41(4):549-54.
50. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):476-82.
51. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):20-6.
52. Hermsen BB, von Mensdorff-Pouilly S, Berkhof J, van Diest PJ, Gille JJ, Menko FH, et al. Serum CA-125 in relation to adnexal dysplasia and cancer in women at hereditary high risk of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1383-9.
53. Karlan BY, McIntosh M. The quest for ovarian cancer's Holy Grail: can CA-125 still be the chalice of early detection? *J Clin Oncol* 2007;25(11):1303-4.
54. Bonn D. Prostate-cancer screening targets men with BRCA mutations. *Lancet Oncol* 2002;3(12):714.
55. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
56. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, 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* 2005;97(22):1652-62.
57. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998;352(9122):93-7.
58. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352(9122):98-101.
59. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Rotmensz N, Boyle P. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002;359(9312):1122-4.
60. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, 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* 2007;99(4):272-82.
61. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361(9354):296-300.
62. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *Jama* 2006;295(23):2727-41.
63. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens 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* 2001;286(18):2251-6.
64. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 2006;118(9):2281-4.
65. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2437-43.
66. Thull DL, Vogel VG. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist* 2004;9(1):13-24.
67. Coombes R, Paridaens R, 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*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings 2006;24(18S):LBA527.
68. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer: Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(7):424-8.
69. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
70. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633-1637.
71. Guías NCCN Breast Cancer Risk Reduction 2009.V1.2009 (acceso en [www.nccn.org](http://www.nccn.org))
72. Documentos de consenso en Cáncer Hereditario. Capítulo: Documento de consenso sobre cáncer de mama hereditario. SEOM 2004.
73. Mark Robson. Libro: "Cáncer Hereditario". Capítulo: "Síndrome de Cáncer de mama-ovario hereditario: Aspectos Clínicos." Pág 325-347

- 74 Optimizing the total skin-sparing mastectomy. Wijayanayagam A, Kumar AS, Foster RD, Esserman LJ. *Arch Surg* 2008 Jan;143(1):38-45.
75. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345(3):159-64.
- 76 Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Tan M, Meijers-Heijboer HE, Klijn JG, Seynaeve C. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3335-44.
77. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1055-62.
78. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, Barton MB, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4275-86.
- 79 King TA, Ganaraj A, Fey JV, Tan LK, Hudis C, Norton L et al. Cytokeratin-positive cells in sentinel lymph nodes in breast cancer are not random events: experience in patients undergoing prophylactic mastectomy. *Cancer* 2004; 101: 926–933.
- 80 Detecting occult malignancy in prophylactic mastectomy: preoperative MRI versus sentinel lymph node biopsy. Black D, Specht M, Lee JM, Dominguez F, Gadd M, Hughes K, Rafferty E, Smith B. *Ann Surg Oncol*. 2007 Sep;14(9):2477-84.
- 81 Can magnetic resonance imaging be used to select patients for sentinel lymph node biopsy in prophylactic mastectomy? McLaughlin SA, Stempel M, Morris EA, Liberman L, King TA. *Cancer*. 2008.
- 82 Is routine sentinel lymph node biopsy indicated in women undergoing contralateral prophylactic mastectomy? Magee-Womens Hospital experience. Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):646-51.
- 83 Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. Morrow M, Mehrara B. *Br J Surg*. 2009 Jan;96(1):1-2.
- 84 Metcalfe KA, Semple JL, Narod SA. Time to reconsider subcutaneous mastectomy for breast-cancer prevention? *Lancet Oncol* 2005;6(6):431-4.
- 85 [Prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: indications and options] Scheufler O, Fritschen U. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2008 Aug;40(4):239-47.
86. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, 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* 2003;72(5):1117-30.
87. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346(21):1609-15.
88. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1616-22.
89. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23(1):127-32.
90. Kauff N, Domchek S, Friebel T, xxx. Multicenter prospective analysis of risk-reducing salpingo-oophorectomy to prevent BRCA-associated breast and ovarian cancer. Presented en 42° congreso anual de la American Society of Clinical Oncology 2006 (Abstract #1003). *Proceeding J Clin Oncol* 2006:abs 1003.
91. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7(3):223-9.
92. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, 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* 2005;23(31):7804-10.
93. Rutter JL, Wacholder S, Chetrit A, Lubin F, Menczer J, Ebbers S, et al. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(14):1072-8.
94. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7491-6.

**CÁNCER COLORRECTAL  
HEREDITARIO NO  
POLIPÓSICO (CCHNP):  
SÍNDROME DE LYNCH**



## 4.1. INTRODUCCIÓN

En la etiología del cáncer colorrectal (CCR) influye la interacción de una serie de factores, tanto ambientales como genéticos. Los primeros tienen importancia en la mayoría de los pacientes<sup>1</sup>. Sin embargo, en un 15-30% de los casos, el riesgo se incrementa por la historia familiar<sup>2</sup>. Aproximadamente el 3-4% de los pacientes tienen un síndrome hereditario causado por una mutación en un gen de alta penetrancia. El más frecuente es el cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch<sup>3</sup>, que se caracteriza por el desarrollo de CCR, cáncer de endometrio y otros cánceres y está causado por una mutación en alguno de los genes reparadores del ADN (genes MMR): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*.

### Características del Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch se origina por mutaciones en la línea germinal en alguno de los genes reparadores del ADN (MMR), principalmente en *MSH2*, *MLH1* y *MSH6*<sup>4,6</sup>. Estos genes son responsables de corregir errores que ocurren durante la replicación del ADN. La inactivación de los genes MMR incrementa la tasa de mutaciones (inestabilidad de microsatélites) durante la síntesis del ADN, lo que afecta a genes implicados en el control del crecimiento tumoral (TGF beta y receptores IGF), la apoptosis (Caspasa 5, Bax), e incluso a los mismos genes MMR (*MSH3*, *MSH6*). El término “inestabilidad de microsatélites” (IMS) se refiere a la multitud de mutaciones somáticas que ocurren en los tumores en los que hay una deficiencia en la reparación de los errores debidos a la replicación. Éstas, suponen la expansión o contracción de secuencias cortas repetidas de ADN llamadas microsatélites, causadas por la inserción o delección de nucleótidos repetidos. La IMS se observa en más del 60% de los tumores de pacientes con síndrome de Lynch. La presencia de IMS sugiere un defecto en los genes MMR, pero su especificidad es baja porque también ocurre en aproximadamente un 15% de CCR esporádicos (habitualmente debida a metilación de la región promotora del gen *MLH1*). Por otra parte, la inmunohistoquímica (IHQ) con anticuerpos frente a las proteínas MMR muestra si hay pérdida de expresión de los genes MMR y puede ser útil para identificar alteraciones en los mismos.

## 4.2. MÉTODO DIAGNÓSTICO

### A) Diagnóstico clínico

En 1989, el *Internacional Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* propuso los criterios de Ámsterdam I para unificar la definición clínica del síndrome de Lynch<sup>7</sup>. En 1999 estos criterios se revisaron (Criterios de Ámsterdam II)

para incluir los tumores extracolónicos<sup>8</sup> (Tabla I). En 1996 un grupo de trabajo del *National Cancer Institute* propuso las guías de Bethesda para caracterizar a los individuos con CCR y alteraciones en la reparación del ADN (IMS)<sup>9, 10</sup>. Estas guías son menos restrictivas que los criterios de Ámsterdam. Su revisión se publicó en 2004<sup>11</sup> (Tabla 2).

### a. I) Criterios para remitir a la UCGC

Todas las personas o familias que cumplan los criterios de Ámsterdam o los de Bethesda se deberían remitir a una Unidad de Consejo Genético en Cáncer. Tanto los criterios de Ámsterdam como los de Bethesda orientan para la realización de estudios moleculares y/o de inmunohistoquímica, y en los pacientes con tumores con IMS o pérdida de expresión de algún gen MMR, se debiera ofrecer el análisis de mutaciones (Algoritmo 3).

Tabla I. Criterios de Ámsterdam I y II

#### Criterios de Ámsterdam I

Deberá haber al menos tres familiares afectados con cáncer colorrectal.

1. Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos,
2. Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.
3. Al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad,
4. Deberá excluirse la poliposis adenomatosa familiar,
5. Los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico.

#### Criterios de Ámsterdam II

Deberá haber al menos tres familiares afectados de cáncer colorrectal o con un cáncer asociado al síndrome de Lynch: cáncer de endometrio, gástrico, ovario, SNC, intestino delgado, uréter o pelvis renal.

1. Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos.
2. Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.
3. Al menos un tumor deberá ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
4. Poliposis adenomatosa familiar (PAF) excluida.
5. Los diagnósticos de cáncer serán confirmados histopatológicamente.

**Tabla 2. Criterios de Bethesda revisados**

**Alguno de los siguientes:**

1. Cáncer colorrectal (CCR) diagnosticado en un paciente de < 50 años de edad.
2. Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch, 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 síndrome de Lynch, 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 síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

## B) Diagnóstico genético

### b.1) Riesgo de cáncer en portadores de mutaciones de CCHNP

Utilización de los criterios de Ámsterdam y Bethesda para seleccionar a las familias que se van a realizar un análisis genético/molecular y/o inmunohistoquímico

El 30-40% de los pacientes que cumplen criterios de Ámsterdam tienen mutaciones en *MLH1* o *MSH2*. Las mutaciones en *MSH6* y *PMS2* son menos frecuentes. Sin embargo, aproximadamente el 50-60% de las familias con criterios clínicos de CCHNP no tienen una mutación identificable <sup>12</sup>.

Un estudio de una serie de casos comparó los criterios de Ámsterdam con los criterios originales de Bethesda en un grupo de 70 familias. Se encontraron mutaciones en los genes *MLH1* o *MSH2* en el 39% de los casos índices de estas familias, el 18,2% cumplían criterios de Ámsterdam II, y el 30,9% criterios de Bethesda <sup>13</sup>.

Otro estudio para validar los diferentes criterios de Bethesda en relación con la IMS se realizó con datos de un registro alemán <sup>14</sup>. Se incluyeron 164 pacientes con CCR o tumores asociados al CCHNP. El 29% (27/92) de los pacientes que cumplían criterios de Bethesda tenían IMS-alta comparado con el 6% (4/72) que no cumplían estos criterios ( $p < 0,001$ ). Si se cumplían los criterios 1, 3 y 4, se detectaba IMS en el 48, 50 y 31%, respectivamente. Cuando se aplicaban sólo estos tres criterios, la tasa de

detección IMS-alta era del 77%, estos criterios identificaban el 89% de los tumores con IMS-alta entre los pacientes Bethesda-positivos.

Un estudio prospectivo de cohorte incluyó 125 pacientes con CCR <sup>15</sup>. 58 pacientes (46%) cumplían algún criterio de Bethesda. Se encontró que la IMS era más frecuente (29 frente al 8%) si se cumplía algún criterio de Bethesda. La probabilidad de encontrar mutaciones en *MLH1* y/o *MSH2* era mayor si se tenía algún criterio de Bethesda y en los tumores con MSI-alta (65 frente al 0%).

Estudios prospectivos de pacientes no-seleccionados mostraron que la sensibilidad de los criterios de Ámsterdam para la detección de mutaciones era de aproximadamente el 40% y la de los criterios de Bethesda de aproximadamente el 90% <sup>16-20</sup> (NE 2b/B).

El EPICOLON es un estudio multicéntrico español que incluyó a 1.222 pacientes recién diagnosticados de CCR <sup>16</sup>. A todos se les realizó estudio de IMS e IHQ de *MSH2* y *MLH1*. En los que había IMS y/o falta de expresión de alguna proteína se analizaban mutaciones germinales en *MSH2* y *MLH1*. 287 pacientes (24%) cumplían criterios de Bethesda revisados, de los que 91 (7,4%) tenían IMS o pérdida de expresión de *MLH1/MSH2* y 11 de estos una mutación en línea germinal. La realización de IMS y la IHQ en los pacientes con criterios de Bethesda ofrecían una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para identificar mutaciones en los genes *MSH2/MLH1* de 82%, 98%, y aproximadamente 28%, respectivamente. La limitación de este estudio es que no se incluyó el estudio de mutaciones ni la IHQ de *MSH6* (causan aproximadamente el 7% de los casos de síndrome de Lynch), además de que en el estudio de IMS sólo se utilizó uno de los marcadores del panel de Bethesda (BAT26).

Hampel et al. <sup>17</sup> incluyeron 1.066 pacientes no-seleccionados con CCR. A todos se les realizó IMS, y en los que resultó positiva, se estudiaron IHQ y mutaciones de *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. 208 (19,5%) tenían IMS, y 23 (2,2%) de estos pacientes tenían una mutación (2,2%). De los 23 pacientes con mutaciones, 10 eran >50 años, 3 cumplían criterios de Ámsterdam y 15 criterios de Bethesda. Cinco de los portadores de mutaciones no cumplían criterios de Ámsterdam ni de Bethesda. Este estudio demuestra que la utilización tan sólo de los criterios de Ámsterdam o Bethesda puede no identificar una porción importante de pacientes con síndrome de Lynch (22% en este estudio). Sólo cinco de los 1.066 individuos (0,5%) se identificaron por el análisis molecular y no por los criterios de Bethesda; esto equivale a que se necesitaría estudiar a 213 personas para detectar un portador de una mutación entre los que no cumplen criterios de Bethesda.

Debido al coste elevado de los estudios de IMS e IHQ en todos los CCR, las guías americanas y europeas recomiendan utilizar los criterios de Bethesda para la selección de los pacientes para el estudio molecular <sup>21,22</sup>.

### Modelos predictivos

Una alternativa al uso de los criterios de Ámsterdam y de Bethesda son los modelos informáticos para predecir el riesgo de ser portador de una mutación en los genes MMR.

Barnetson et al. propusieron dos modelos basados en el estudio de 870 pacientes con CCR menores de 55 años a los que se les estudiaron mutaciones germinales en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* <sup>23</sup>. Un modelo incluyó sólo variables clínicas y otro, tanto variables clínicas como los resultados de IMS e IHQ. Este modelo se puede encontrar en la dirección electrónica:

[www1.hgu.mrc.ac.uk/Softdata/MMRpredict.php](http://www1.hgu.mrc.ac.uk/Softdata/MMRpredict.php). Sin embargo, sólo se validó en un número escaso de personas y todas menores de 55 años, por lo que no se pueden generalizar los resultados.

Balmaña J et al. desarrollaron otro modelo para predecir la probabilidad de encontrar una mutación en *MLH1/MSH2* en pacientes de riesgo (PREMM, *Prediction of Mutations in MLH1 and MSH2*) <sup>24</sup>. El modelo incorporó datos de la historia personal y familiar de cáncer y adenomas actualmente, este modelo, está siendo validado en población española. Chen S et al. publicaron otro modelo predictivo, MMRpro, que validaron en población norteamericana <sup>25</sup>.

Estos modelos predictivos tienen más exactitud que los criterios de Ámsterdam y de Bethesda para valorar el riesgo de mutación en los genes MMR. Sin embargo, aunque pueden asistir en la decisión de realizar un estudio genético, su validez no se ha establecido en otras poblaciones.

### Detección de defectos en los genes MMR, la IMS o la IHQ

En los estudios prospectivos de IMS e IHQ, la sensibilidad de IMS fue ligeramente superior que la de IHQ <sup>16-18,23,26-30</sup>. En un estudio alemán con familias que cumplían criterios de Ámsterdam y Bethesda, el análisis de IMS e IHQ se realizó en 1.119 casos índice <sup>28</sup>. La sensibilidad de IMS fue del 100% y la de IHQ del 94%, aunque sólo se analizaron *MSH2* y *MLH1* por IHQ.

La ventaja de la IHQ es que puede sugerir en que gen se encuentra un defecto. Ésta es la razón por la que la mayoría de los autores recomiendan el uso de IHQ como primer paso en las familias con alta probabilidad de tener una mutación <sup>21</sup>. En cualquier caso, dado que la sensibilidad de la IHQ es incompleta, en los casos con alta probabilidad de síndrome de Lynch, aun teniendo una expresión de las proteínas MMR normal, se recomienda realizar el estudio de IMS también. En las familias con un incremento

moderado de la probabilidad de mutación, los expertos recomiendan que, dependiendo de la experiencia del centro, se realice IMS o IHQ como primer paso.

Para los estudios de IMS e IHQ se debería utilizar tejido tumoral del colon, aunque si no estuviera disponible, se podría realizar en tejido de cáncer de endometrio o de pólipos adenomatosos. La sensibilidad en estos tejidos posiblemente sea menor que en el tejido colorrectal <sup>5,32</sup>.

En los casos en los que esté indicado el estudio genético, éste se hará en un miembro de la familia que esté vivo y afectado de cáncer (caso índice); excepcionalmente, las técnicas de IMS, IHQ de las proteínas MMR y el estudio de los genes MMR se podrán realizar en los bloques de parafina de tumores de miembros fallecidos de la familia.

### CCR familiar de tipo X

Aproximadamente el 30% de las familias que cumplen criterios de Ámsterdam I, tienen CCR con IMS negativa y expresión normal de las proteínas MMR por IHQ. La agrupación familiar de CCR no parece deberse a defectos en el sistema MMR de reparación del ADN como en el caso del síndrome de Lynch, sino que podrían obedecer a otras alteraciones genéticas no identificadas por el momento <sup>33</sup>.

Estas familias se caracterizan porque la edad de diagnóstico del CCR suele ser más avanzada que en el síndrome de Lynch, el riesgo de CCR es 2,3 veces mayor que el de la población general y no tienen tumores múltiples ni presentan neoplasias extracolónicas <sup>34</sup>.

### **b.2) Riesgo de otros tumores en portadores de mutaciones de CCHNP**

Los portadores de una mutación en un gen MMR tienen alto riesgo de desarrollar CCR, cáncer de endometrio y otros cánceres asociados <sup>35-38</sup> (Tabla 3). Los cánceres en estas familias suelen aparecer a una edad temprana (mediana de 48 años). La localización más frecuente de CCR es derecha (casi el 70% de los casos es proximal al ángulo esplénico del colon), y la incidencia de tumores sincrónicos o metacrónicos es muy elevada <sup>39,40</sup>. Existen variantes como el síndrome de Muir-Torre (tumores de las glándulas sebáceas, con o sin queratoacantomas) o el síndrome de Turcot (tumores cerebrales).

**Tabla 3. Cánceres relacionados con el síndrome de Lynch.**

Cáncer	Riesgo a lo largo de la vida (%)
CCR	24-75
Endometrio	27-71
Ovario	3-13
Gástrico	2-13
Tracto urinario	1-12
Sistema nervioso central	1-4
Vías biliares/vesícula	2
Intestino delgado	4-7

### b.3) Estudio de mutaciones en los genes MMR

El estudio genético del síndrome Lynch consta de dos etapas principales. En la primera se realiza un cribado en la que se estudia la inestabilidad de microsatélites (IMS) y la expresión inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas reparadoras del ADN implicadas en el mecanismo MMR en el cáncer colorrectal del caso índice. En los casos en que este cribado resulte positivo se procede a la segunda etapa de rastreo de mutaciones de los genes del MMR.

#### Cribado previo

##### Inestabilidad de microsatélites

El estudio de IMS se efectúa sobre el ADN extraído del tejido tumoral criopreservado o incluido en parafina. Para ello se emplean los cinco marcadores de microsatélites estándar que recomienda en el consenso de Bethesda<sup>9,11</sup>, dos mononucleótidos repetidos (BAT26 y BAT25) y tres marcadores dinucleótidos repetidos (D2S123, D5S346 y D17S250). Alternativamente, se pueden utilizar los cinco marcadores de mononucleótidos repetidos (BAT26, BAT25, NR21, NR24 y NR27)<sup>41</sup> con un nivel similar de sensibilidad y especificidad. La metodología utilizada es PCR seguido de electroforesis capilar.

Se considera que un tumor presenta IMS cuando al menos dos de los marcadores analizados revelan un patrón anómalo con un acortamiento o alargamiento del producto/s de PCR. El resultado del estudio de IMS permite clasificar al tumor como positivo, negativo o no valorable.

##### Estudio de la expresión de los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* por inmunohistoquímica.

El material a estudio es un bloque de tejido tumoral incluido en parafina, procedente de pieza de resección quirúrgica preferentemente. En caso de no disponer de pieza quirúrgica o de que ésta haya sido fijada de forma inadecuada, puede utilizarse el material obtenido por biopsia endoscópica. En el caso de tumores con extensa necrosis o grandes lagos de mucina, debe seleccionarse un bloque que contenga la mayor densidad posible de tejido tumoral.

Tras un proceso de desenmascaramiento antigénico se procede a la tinción IHQ con los anticuerpos monoclonales más ampliamente utilizados en la bibliografía<sup>16,17</sup>. El resultado del estudio IHQ para las proteínas *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*, permite clasificar al tejido tumoral como expresión conservada, pérdida de expresión o no valorable.

La pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras puede estar indicando la presencia de mutaciones en el gen que codifica para dicha proteína, lo que permite orientar la búsqueda de mutaciones.

Sin embargo, los criterios de IMS e IHQ tiene sus limitaciones ya que no son totalmente específicos del Síndrome de Lynch. La mutación V600E del gen *BRAF* se presenta en el cáncer esporádico exclusivamente asociándose a IMS<sup>42</sup>. Asimismo, la pérdida de expresión de *MLH1* por IHQ puede deberse a la hipermetilación del promotor de *MLH1* que es característica de los cánceres esporádicos con IMS<sup>43</sup>. Por ello, en el caso de que se haya detectado una pérdida de expresión de *MLH1* por IHQ, y antes de proceder al rastreo de mutaciones en dicho gen, conviene descartar la presencia de la mutación V600E de *BRAF*, así como la metilación del promotor de *MLH1*.

##### Rastreo de mutaciones

Para el análisis de las mutaciones en línea germinal responsables del síndrome de Lynch se emplea el ADN procedente de las células de sangre periférica. Las mutaciones responsables del síndrome de Lynch se localizan en los genes del MMR, *MLH1* (locus 3p22.3; MIM#120436), *MSH2* (locus 2p22-p21 MIM#609309) y *MSH6* (locus 2p16; MIM#600679). Estas mutaciones se presentan en forma heterocigota, tratándose en un 70-98% de pequeñas mutaciones que afectan a pocos nucleótidos (cambios en un nucleótido, pequeñas inserciones o deleciones), aunque también se ha descrito la presencia de grandes reordenamientos.

La detección de pequeñas mutaciones se efectúa amplificando con PCR el ADN de las regiones codificantes y regiones flanqueantes vecinas de los genes implicados, priorizando el análisis por uno de los genes según la información proporcionada por la

IHQ. La secuenciación de los productos de PCR mediante electroforesis capilar permite detectar y caracterizar la presencia de mutaciones u otras variaciones genéticas.

Los grandes reordenamientos suponen el 30% del total de mutaciones encontradas en *MSH2*<sup>44</sup>, y entre 5 y 20% para los genes *MLH1* y *MSH6*<sup>45</sup>. Este tipo de alteraciones no pueden ser detectadas cuando se realiza el rastreo de mutaciones puntuales por PCR y secuenciación por ello el abordaje de estos reordenamientos se lleva a cabo en los casos índice que hayan resultado no informativos tras el estudio de mutaciones puntuales. La detección de estos reordenamientos requiere el empleo del método de MLPA seguida de electroforesis capilar. En el caso de detectarse algún gran reordenamiento este debe confirmarse mediante estudios alternativos con ARN (RT-PCR). La identificación de mutaciones e informe de resultados se hace según se indica en el algoritmo 3.

### 4.3. MEDIDAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO TRAS LA DETECCIÓN DE MUTACIÓN EN EL CCHNP

#### A) Seguimiento

##### Seguimiento más adecuado para la detección precoz del CCR en las familias con síndrome de Lynch

Los individuos con mutaciones germinales en alguno de los genes MMR tienen riesgo alto de CCR (>70%)<sup>46</sup>. Un estudio que incluyó 70 familias con CCHNP y 373 miembros con mutaciones identificadas valoró la frecuencia de CCR y otros tumores y su edad de diagnóstico. En los probandos, la mediana de edad al diagnóstico de CCR fue de 44 años, mientras que en los familiares fue de 61 años. El riesgo de CCR a lo largo de la vida se estimó en un 69% en hombres y un 52% en mujeres<sup>47</sup>.

Varios estudios contestan a la pregunta de si la colonoscopia detecta precozmente CCR o adenomas<sup>58-53</sup>. Todos los estudios mostraron que el seguimiento diagnosticaba el CCR en estadios más precoces en comparación con controles históricos. En un estudio con dos cohortes de miembros de 22 familias con CCHNP<sup>50</sup> se realizó el cribado de 133 individuos con colonoscopia cada 3 años y otros 119 individuos se siguieron como grupo control. La incidencia de CCR fue significativamente inferior en los sujetos seguidos con colonoscopia (6 frente a 16%); la tasa de CCR se redujo un 62%. Las tasas de mortalidad se redujeron significativamente en los sujetos cribados (10 frente a 26 muertes).

Los intervalos de seguimiento varían en los diferentes protocolos. Algunos estudios realizan colonoscopia cada 3 años y otros anualmente. No hay estudios que comparen los distintos intervalos. El estudio finlandés mostró que la colonoscopia cada 3 años reducía significativamente la incidencia y mortalidad por CCR<sup>50</sup>. Sin embargo, la secuencia adenoma-carcinoma parece estar acelerada en los portadores de mutaciones de los genes MMR, por lo que ocurren tumores de intervalo si la colonoscopia se realiza cada 3 años<sup>54</sup>. Los expertos recomiendan que el intervalo entre colonoscopias no supere los dos años<sup>21</sup> (NE 2b/B).

En un estudio de 56 familias, el estadio del CCR fue más favorable en los pacientes en los que el cáncer fue detectado durante el seguimiento que en aquellos en los que se detectó por la aparición de clínica compatible. Sin embargo, hasta 21 cánceres se diagnosticaron con una colonoscopia “limpia” previa realizada en un intervalo de 3 años<sup>51</sup>.

En un estudio holandés se observaron también tumores de intervalo; estos estaban en estadios avanzados (Dukes C) sólo cuando el tiempo transcurrido desde la última colonoscopia era superior a dos años<sup>5</sup>.

Varios estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar CCR antes de los 25 años es bajo<sup>6,36-38</sup>. En una serie de 246 casos de CCR en familias del Registro Nacional Holandés del síndrome de Lynch, sólo 2 pacientes (0,8%) tuvieron CCR antes de los 20 años y otro paciente entre los 20-25 años. Según estos datos, este grupo aconsejó comenzar el seguimiento entre los 20-25 años<sup>55</sup>. Igualmente, este grupo valoró el riesgo de CCR en >70 años portadores de mutación. A partir de los 80 años el riesgo era bajo. Los autores recomendaron mantener el seguimiento hasta los 80 años en personas con buen performance status. Las guías europeas aconsejan que la decisión del límite superior de edad de seguimiento se tome de manera individualizada<sup>21</sup>.

La guía americana recomienda realizar colonoscopia cada 1-2 años, comenzando entre los 20 y 30 de edad, y anualmente después de los 40 años, o alternativamente cada 1-2 años, comenzando a los 25 años. Los individuos con mutaciones deberían realizarse colonoscopia a los 25 años o 5 años antes de la edad del primer diagnóstico de cáncer en la familia, y luego anualmente<sup>22</sup>.

Un análisis de coste-efectividad se realizó en pacientes recién diagnosticados de CCR<sup>56</sup>. Se les ofrecía el estudio de IMS en función de su historia familiar y personal de cáncer y, si ésta era positivo, también el estudio de los genes MMR. Además, se estudiaba a los familiares de primer grado si se encontraba una mutación germinal. A los portadores de una mutación se les hacía cribado para CCR. El coste-efectividad fue de 7.556 dólares por año de vida ganado, si analizaba conjuntamente el de los pacientes con CCR y sus familiares, lo que se considera razonable.

### Seguimiento recomendado en CCR familiar de tipo X

Un estudio indicó que el riesgo de desarrollar un CCR en estas familias es 2,3 veces superior al de la población general<sup>33</sup>. Otro estudio comparó los resultados del seguimiento en familias con agregación de CCR con y sin IMS<sup>57</sup>. Ambos tipos tenían igual incidencia de adenomas, pero el CCR sólo se produjo en las familias cuyos tumores presentaban IMS. En las familias sin evidencia de un defecto en los genes MMR, un seguimiento menos intensivo con colonoscopia resulta adecuado, por ejemplo, colonoscopia cada 3 años, comenzando a los 45 años o 10 años antes del primer diagnóstico de CCR en la familia<sup>21</sup>. Dado que no suele asociarse a cáncer de endometrio, no parece necesario el cribado para esta patología.

### Seguimiento recomendado para la detección precoz del cáncer de endometrio

Las mujeres portadoras de una mutación en los genes MMR tienen un riesgo elevado de cáncer de endometrio (aproximadamente el 40% a los 70 años) y de ovario (10%)<sup>58,59</sup>. En un estudio de registro de 70 familias con CCHNP y 373 miembros portadores de mutaciones, la edad mediana de diagnóstico de cáncer de endometrio fue de 62 años, con un riesgo estimado a lo largo de la vida de cáncer de endometrio del 54%<sup>47</sup>.

Otro estudio encontró que el riesgo era mayor en las familias con mutaciones en *MSH2* que en *MLH1* (61 frente al 42%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas<sup>46</sup>.

Un estudio sobre los resultados del seguimiento con ecografía cada 1-2 años de 269 mujeres de familias con sospecha de síndrome de Lynch, no detectó lesiones premalignas ni cáncer de endometrio<sup>60</sup>. Sin embargo, se diagnosticaron dos cánceres de endometrio 6 y 24 meses después de haberse realizado una ecografía de cribado (ambos en estadios precoces).

En otro estudio holandés de 41 mujeres de familias con síndrome de Lynch que fueron seguidas mediante ecografía transvaginal y aspirado endometrial en los casos sospechosos, después de 5 años de seguimiento, se encontraron 3 pacientes con lesiones premalignas y un cáncer de endometrio precoz (8 meses después de una ecografía normal)<sup>61</sup>.

Otro estudio finlandés con 175 individuos que se siguieron con ecografía transvaginal y aspirado endometrial, encontró lesiones premalignas en 5 mujeres y cáncer de endometrio en 11 (3 de estos fueron de intervalo y 6 se diagnosticaron por el aspirado aunque la ecografía fue normal)<sup>62</sup>.

Las guías sitúan la edad de comienzo del cribado en las mujeres pertenecientes a familias con síndrome de Lynch en los 30-35 años<sup>21,22</sup> y se establece como exploración ginecológica y ecografía transvaginal con/sin legrado endometrial de forma anual.

### Seguimiento recomendado para la detección precoz de otras neoplasias extracolónicas asociadas al síndrome de Lynch

Otros cánceres asociados al síndrome de Lynch son el cáncer de estómago, cáncer de vías urinarias, cáncer de intestino delgado, cáncer de vía biliar y tumores cerebrales. Su frecuencia es relativamente baja (riesgo <10% a lo largo de la vida en portadores de una mutación).

Algunos investigadores recomiendan el seguimiento del cáncer de estómago sólo si hay agregación familiar (más de un caso). Sin embargo, el grupo europeo sólo lo recomienda en los países con alta incidencia de este tumor (principalmente en los países orientales)<sup>21</sup>.

Algunos expertos han recomendado el cribado de los tumores de ovario y genitourinarios si se observan casos en la familia. Los métodos propuestos para el cribado del cáncer de ovario incluyen ecografía transvaginal y CA-125 sérico, y la citología urinaria y la ecografía urológica para los tumores genitourinarios<sup>63</sup>.

### Resumen de seguimiento

**Tabla 4. Recomendaciones para el seguimiento**

TUMOR	EXPLORACIÓN	EDAD DE COMIENZO	INTERVALOS
Colon	Colonoscopia	20-25 años	2 años
		A partir de 40 años	1 año
Endometrio (+ ovario)	Examen ginecológico Ecografía transvaginal CA 125*	30-35 años	1-2 años
Estómago*	Gastroscoopia	30-35 años	1-2 años
Tracto urinario*	Ecografía Análisis de orina	30-35 años	1-2 años

\* Solamente si hay casos en la familia

## B) Quimioprevención

### Sensibilidad a la quimioterapia en los pacientes con IMS positiva

Los pacientes con tumores con IMS positiva suelen tener mejor pronóstico que los tumores sin esta característica. Sin embargo, estos tumores son más resistentes a ciertos quimioterápicos como el 5-fluorouracilo (5-FU) <sup>64,65</sup>. Algunos estudios sugieren que los pacientes con tumores inestables se benefician menos de un tratamiento adyuvante basado en 5-FU <sup>66-71</sup>.

Un caso clínico ha indicado que el nifedipino, un antagonista del calcio, podría ser útil en los pacientes con IMS <sup>72</sup>.

## C) Cirugía reductora de riesgo

### Tipo de cirugía recomendada en los pacientes con CCR

Varios estudios han demostrado que los pacientes con síndrome de Lynch tienen mayor riesgo de segundos CCR (sincrónicos y metacrónicos).

Un estudio holandés señaló que el riesgo de desarrollar un segundo CCR después del tratamiento del CCR primario en pacientes con síndrome de Lynch era del 16% a los 10 años <sup>53</sup>.

En un estudio reciente, se comparó la expectativa de vida de los pacientes a los que se les realizaba colectomía subtotal o parcial tras detectar un CCR durante el cribado <sup>73</sup>. Los resultados indicaron que la colectomía subtotal con  $\leq 47$  años mejoraba las expectativas de vida en 2,3 años. No se evaluó la calidad de vida según los tipos de cirugía.

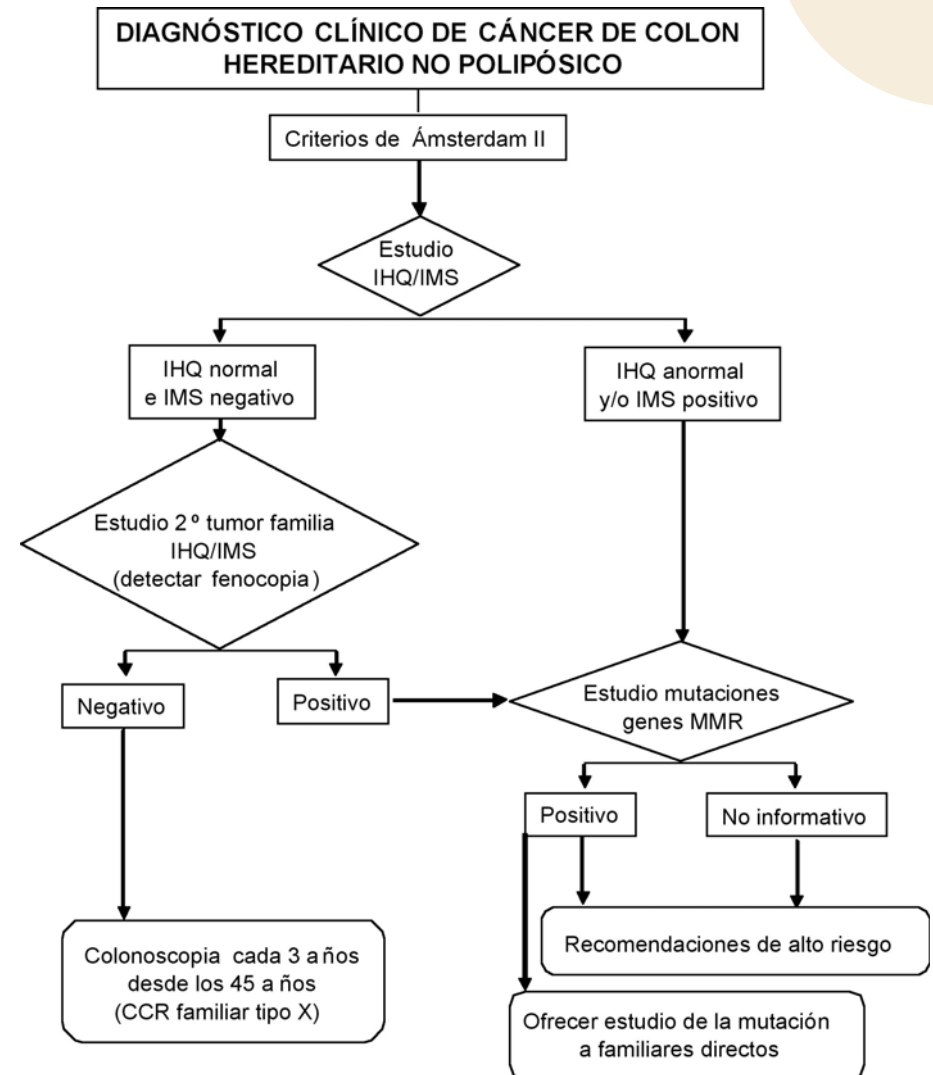
En los casos en los que se realice una colectomía parcial siempre se debería explorar colon restante, por la posibilidad de tumores sincrónicos y metacrónicos.

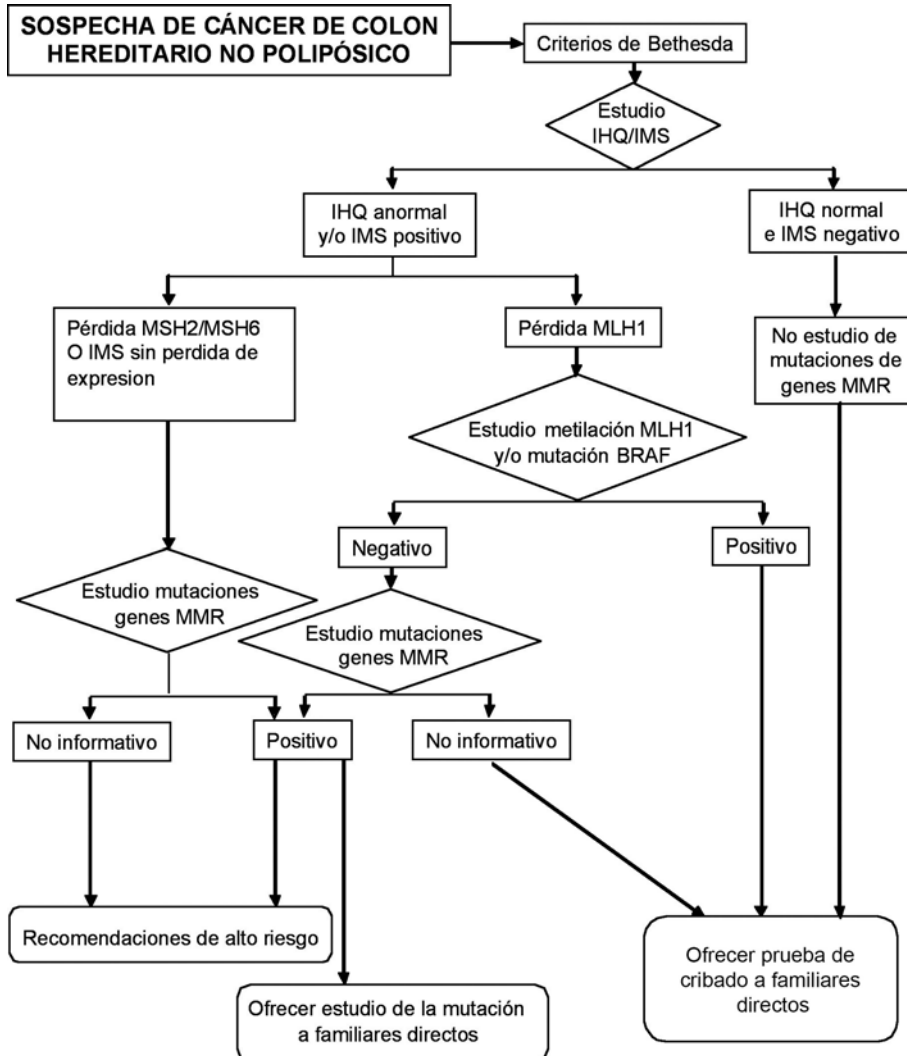
### Indicación de la cirugía profiláctica para evitar el cáncer de endometrio y el cáncer de ovario en las pacientes con síndrome de Lynch

En un estudio de una cohorte retrospectiva de 315 mujeres portadoras de mutación, a 61 de las cuales se les había realizado cirugía profiláctica se hizo un seguimiento de unos 10 años <sup>74</sup> (NE 2b/B). No hubo cáncer de endometrio ni de ovario en las mujeres a las que se les había realizado cirugía profiláctica, mientras que el 33% de las mujeres no operadas desarrollaron cáncer de endometrio y el 5,5% cáncer de ovario.

## 4.4. ALGORITMO 3: DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y SEGUIMIENTO

4





## 4.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Little J, Faivre J. Family history, metabolic gene polymorphism, diet and risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999;8 Suppl 1:S61-72.
- Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112(2):594-642.
- Lynch HT, Chapelle de la A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003 ;348(10) :919-932.
- Weber TK, Chin HM, Rodriguez-Bigas M, et al. Novel hMLH1 and hMSH2 germline mutations in African Americans with colorectal cancer. *JAMA* 1999 ;281(24):2316-2320.
- De Jong AE, Morreau H, Van Puijnenbroek M, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004;126(1):42-48.
- Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004;127(1):17-25.
- Vasen HF, Meclin JP, Meera KP, Lynch HT. The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424.
- 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.
- Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(23):1758-1762.
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. 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):5248-5257.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-268.
- Casey G, Lindor NM, Papadopoulos N, et al. Conversion analysis for mutation detection in MLH1 and MSH2 in patients with colorectal cancer. *JAMA* 2005;293(7):799-809.
- Syngal S, Fox EA, Li C, et al. Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for clinical predisposition testing. *JAMA* 1999;282(3):247-253.
- Wullenweber HP, Sutter C, Autschbach F, et al. Evaluation of Bethesda guidelines in relation to microsatellite instability. *Dis Colon Rectum* 2001;44(9):1281-1289.
- Raedle J, Trojan J, Brieger A, et al. Bethesda guidelines: relation to microsatellite instability and MLH1 promoter methylation in patients with colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001;135:566-576.
- Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005;293(16):1986-1994.
- Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352(18):1851-1860.
- Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *Am J Hum Genet*. 2001;69(4):780-790.
- Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(11):2193-2200.
- Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338(21):1481-1487.
- Vasen FA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC). *J Med Genet* published online 30 Mar 2007; doi:10.1136/jmg.2007.048991.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121(1):198-213.
- 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(26):2751-2763.
- Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296(12):1469-1478.



25. Chen S, Wang W, Lee S, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296(12):1479-1487.
26. Debnik T, Kurzawski G, Gorski B, Kladny J, Domagala W, Lubinski J. Value of pedigree/clinical data, immunohistochemistry and microsatellite instability analyses in reducing the cost of determining hMLH1 and hMSH2 gene mutations in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(1):49-54.
27. Scartozzi M, Bianchi F, Rosati S, et al. Mutations of hMLH1 and hMSH2 in patients with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: correlation with microsatellite instability and abnormalities of mismatch repair protein expression. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1203-1208.
28. Engel C, Forberg C, Holinski-Feber E, et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006; 118(1):115-122.
29. Southey MC, Jenkins MA, Mead L, et al. Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6524-6532.
30. Niessen RC, Berends MJ, Wu Y, et al. Identification of mismatch repair gene mutations in young colorectal cancer patients and patients with multiple HNPCC-associated tumours. *Gut* 2006;55(12):1781-1788.
31. Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovicova J, et al. Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics. *JNCI* 2007;99(4):291-299.
32. de Leeuw WJ, Dierssen J, Vasen HF, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients. *J Pathol* 2000;192(3):328-335.
33. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower Cancer Incidence in Amsterdam-I Criteria Families Without Mismatch Repair Deficiency: Familial Colorectal Cancer Type X. *JAMA* 2005;293(16):1979-1985.
34. Llor 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(20):7304-7310.
35. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4074-4080.
36. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen 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(6):491-496.
37. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 2005;129(2):415-421.
38. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, et al. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):489-498.
39. Vasen HFA, Nagengast FM, Meera Khan P. Interval cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995;345:1183-1184.
40. Lynch HT, Smyrk TC. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an update review. *Cancer* 1996;78:1149-1167.
41. Suraweera N, Duval A, Reperant M, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic nonnucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 2002; 123:1804-1811.
42. Loughrey MB, Warings PM, tan A, et al. Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Familial Cancer* 2007; 6(3):302-310.
43. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113-130.
44. Wijnen J, van der Klift, Vasen H, et al. MSH2 genomic deletions are a frequent cause of HNPCC. *Nat. Genet.* 1998. 20: 326-328.
45. Plaschke J, Rüschof H, Schackert HK. Genomic rearrangements of MSH6 contribute to the genetic predisposition in suspected hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *J Med Genet* 2003 40: 597-600.
46. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110(4):1020-1027.
47. Raevaara TE, Korhonen MK, Lohi H, et al. Functional Significance and Clinical Phenotype of Nontruncating Mismatch Repair Variants of MLH1. *Gastroenterology* 2005;129(2):537-549.
48. Vasen HF, Taal BG, Nagengast FM, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995;31A(7-8):1145-1148.
49. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108(5):1405-1411.
50. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118(5):829-834.
51. Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2000;24(2):137-142.
52. Arrighoni A, Sprujevnik T, Alvisi V, et al. Clinical identification and long-term surveillance of 22 hereditary non-polyposis colon cancer Italian families. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(2):213-219.
53. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002;45(12):1588-1594.
54. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005;331(7524):1047-1054.
55. de Jong AE, Nagengast FM, Kleibeuker JH, et al. What is the appropriate screening protocol in Lynch syndrome? *Fam Cancer* 2006;5(4):373-378.
56. Ramsey SD, Clarke L, Etzioni R, Higashi M, Berry K, Urban N. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001;135(8 Pt 1):577-588.
57. 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(7):1995-2000.
58. Aarnio M; Mecklin JP; Aaltonen LA; Nystrom-Lahti M; Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995;64(6):430-433.
59. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Jarvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994;96(6):516-520.
60. Dove-Edwin I, Boks D, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, Thomas HJ. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94(6):1708-1712.
61. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):74-80.
62. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007;120(4):821-824.
63. Lynch HT, Lynch J. Natural history, molecular genetics, genetic counseling, surveillance, and management of HNPCC. *J Tumor Marker Oncol* 1995;10:7-31.
64. Elsaleh H, Joseph D, Griew F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000;355(9217):1745-1750.
65. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25(7):767-772.
66. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23(3):609-618.
67. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004;126(2):394-401.
68. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):247-257.
69. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Meulenbeld HJ, Kleibeuker JH, et al. Survival after adjuvant 5-FU treatment for stage III colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2004;109(3):468-471.
70. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2359-2367.
71. Jover R, Zapater P, Castells A, et al. Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer. *Gut* 2006;55(6):848-855.
72. Yang JL, Friedlander ML. Effect of nifedipine in metastatic colon cancer with DNA mismatch repair gene defect. *Lancet* 2001;357(9270):1767-1768.
73. 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(12):1752-1755.
74. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(3):261-269.

**POLIPOSIS  
ADENOMATOSA  
FAMILIAR: (PAF)**

## 5.1. 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%<sup>1</sup>. El responsable es el gen *APC* (*Adenomatous Poliposis Coli*) situado en el cromosoma 5 (5q21)<sup>2</sup>. 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<sup>3,4</sup>.

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 *MYH*. 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).

## 5.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

### A) Diagnóstico clínico

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

**PAF CLÁSICA:** 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 hepatobiliares (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 anti-conceptivos 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).

#### a.1) Criterios para remitir a la UCGC

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

1. 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.
2. Cuando existe un diagnóstico clínico de PAF (exploración colonoscópica), independientemente de la historia familiar:
  - a. PAF clásica: tras identificar 100 pólipos o más en un individuo.
  - b. PAF atenuada: aquellos individuos con múltiples adenomas aunque menos de 100 (en forma de lesiones planas más que pólipos).

## B) 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<sup>5</sup>.

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<sup>6,7</sup>. 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 autosómica recesiva. Son estos casos los que se denominan PAF asociada al gen *MYH*. 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 *MYH* 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 *MYH*. Se han observado mutaciones bialélicas en el gen *MYH* 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<sup>8-10</sup>. Estas evidencias nos demuestran la necesidad del estudio de ambos genes en todos los casos de Poliposis Adenomatosa Familiar.

#### b.1) Estudios de mutaciones en los genes *APC* y *MYH*

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 adquiera 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)<sup>11</sup>.

Hasta un 30% de los casos están asociados a mutaciones de novo; esto significa que la mutación germinal se originó en el espermatozoide 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 *MYH* 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 *MYH*.

Las mutaciones bialélicas en el gen *MYH* 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<sup>8-10</sup>.

El espectro mutacional descrito para el gen *MYH* 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<sup>5,8-10,12</sup>.

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<sup>13-16</sup>.

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 electroforética 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.

En el caso del gen *MYH* 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<sup>5,8-10,12</sup>, que representan el 80% de las mutaciones en la población caucásica. El análisis de mutaciones del gen *MYH* 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 4.

### 5.3. 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.

#### 5.3.1) 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)<sup>17</sup> (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)<sup>17</sup> (NE 4/C).

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

En un reciente metaanálisis se han comparado los resultados de ambas en relación a la calidad de vida<sup>18</sup>.

-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.

### 5.3.2) 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:

I. 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 <sup>19</sup> (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. 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 onco guía del cáncer colorrectal de la Comunitat Valenciana) <sup>19</sup>.

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.

II. 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 <sup>19</sup> (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 <sup>17</sup> (NE 3b/B).

III. 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 <sup>17</sup> (NE 3b/B).

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

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

IV. 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 <sup>17</sup> (NE 3b/B).

### 5.3.3) 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	I 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 <sup>17</sup> (NE 4/C).

### 5.3.4) 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 cual 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) <sup>17</sup> (NE 3b/B).

### 5.3.5) Quimioprevención

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.

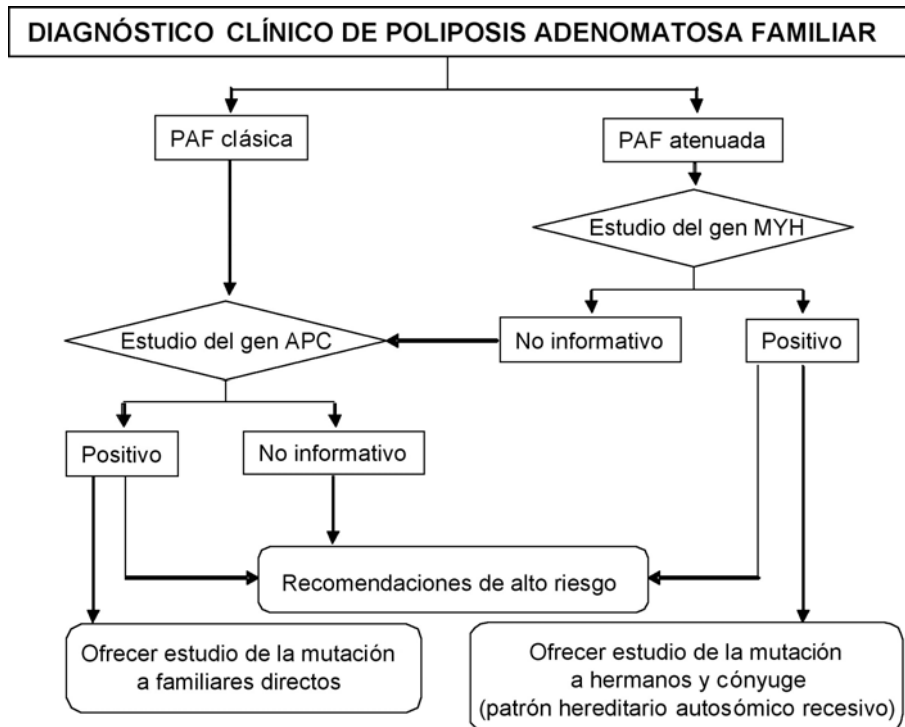
Estos fármacos tienen pues un papel como terapia adyuvante a la cirugía y junto a una correcta vigilancia endoscópica en pacientes con pólipos residuales. Nunca es una alternativa a la cirugía. Deben emplearse sólo en pacientes seleccionados y sin patología cardiovascular destacable <sup>17</sup> (NE 4/C).

### 5.3.6) Protocolo de prevención-intervención en la poliposis asociada al gen MYH

Parece adecuado comenzar la vigilancia a la misma edad que en la PAF atenuada (18-20 años) <sup>17</sup> (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.

## 5.4. ALGORITMO 4: DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y SEGUIMIENTO



## 5.5. 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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, Viel A, Fornasari M, Arrigoni A, Gentile M, Ponz de Leon M, Anselmi L, Mareni C, Bruzzi P, Varesco L. Prevalence of the Y165C, G382D and I395delGGA 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.
10. 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.
11. Fearhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet.* 2001 Apr;10(7):721-33. Review.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Renkonen ET, Nieminen P, Abdel-Rahman WM, Moiso 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.
17. Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Grut* 2008; 57: 704-713.
18. Aziz O, Athanasion T, Fazio Vw, Nicholls Rj, Darzi Aw, Church J, Phillips Rk, Tekkis Pp. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br. J. Surg.* 2006. Apr; 93(4): 407-17.
19. Oncoguía del cáncer colorrectal de la Comunitat Valenciana. Edita: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, ISBN: 978-482-4756-9. Primera edición, 2007.





**OTROS SÍNDROMES  
DE CÁNCER  
HEREDITARIO**

## 6.1. 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*.

Existe indicación para el estudio mediante secuenciación directa del oncogén *RET* ante distintos supuestos:

1. Carcinoma Medular de Tiroides en edad temprana (<50 años), multifocales o bilaterales.
2. Feocromocitoma en edad temprana o bilateral.
3. Asociación en un mismo paciente de CMT y feocromocitoma o con otras características del MEN: hiperplasia paratiroidea, neurofibromas bucales, hábito marfanoide, etc.
4. 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.

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<sup>1</sup>. 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.

## 6.2. 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<sup>2</sup>. Un subgrupo de familias con el Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL tipo 2) presenta también un aumento del riesgo de feocromocitoma<sup>3,4</sup>. 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.

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
  - quistes renales, pancreáticos o hepáticos
  - feocromocitoma
  - cáncer renal
- 3) Historia familiar junto a uno de los siguientes:
  - hemangioblastoma del sistema nervioso central
  - angioma/hemangioblastoma de retina
  - quistes renales, pancreáticos o hepáticos
  - feocromocitoma
  - 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 tengan antecedentes familiares<sup>5,6</sup>.

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<sup>7</sup>.

Las medidas de vigilancia de este síndrome son complejas, de forma general se sigue el régimen 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 anual hasta los 16 años. A partir de esta edad añadir también RM cerebral anual y posteriormente quiquenal hasta los 60 años.

Existe una página web en la que se puede actualizar la vigilancia que debido a lo complejo de ésta, interesa conocer en casos concretos: [ALIANZA VHL: www.vhl.org/](http://www.vhl.org/)

### 6.3. RETINOBLASTOMA

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<sup>8</sup>.

#### 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 ó 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<sup>8,9</sup>.

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<sup>10</sup>.

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 anatomo-patológico para conocer las características histopatológicas<sup>11</sup>. 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<sup>12,13</sup>. 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<sup>8,9</sup> 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 I25I, consiguiendo en el 85-90% de los casos controlar el tumor.

## Seguimiento

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<sup>10</sup>. Por ello es necesario un seguimiento estricto con RM seriadas.

Además, existe un riesgo de un 25% de presentar nuevos tumores primarios<sup>14</sup> (osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, melanoma maligno 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.

## 6.4. SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

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. Este síndrome tiene una incidencia de 1 en 120.000, una penetrancia cercana al 100%, su herencia es autosómica dominante y el gen implicado es el *STK11* localizado en 19p13.3.

### Diagnóstico clínico

La condición sine qua non para el diagnóstico del SPJ es el hallazgo de pólipos gastrointestinales hamartomatosos<sup>15</sup>.

Giardiello et al (1987) <sup>16</sup> propusieron una definición del SPJ:

-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 confirmados <sup>17</sup>.

-En los individuos con un familiar de primer grado con SPJ, la presencia de hiperpigmentación mucocutánea es suficiente para presumir el diagnóstico.

El riesgo de tumores gastrointestinales y extra-intestinales está aumentado. La expresividad es variable.

-Poliposis gastrointestinal: los pólipos hamartomatosos de tipo Peutz-Jeghers son más prevalentes en el intestino delgado. La densidad de pólipos es mayor 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 de 182 afectados, se diagnosticaron pólipos en el intestino delgado (96%), colon (27%), recto (24%), y estómago (24%) <sup>18,19</sup>.

Los adenomas también son más frecuentes en el tracto gastrointestinal.

Los hamartomas de tipo Peutz-Jeghers pueden causar obstrucción y sangrado con anemia secundaria.

La edad de diagnóstico de los pólipos es variable. En estudios del MD Anderson Cancer Center, la mediana de edad de los primeros síntomas gastrointestinales fue de 10 años<sup>20</sup>. 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 años <sup>21</sup>.

-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 <sup>22</sup>. 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 basales.

-Tumores gonadales: en las mujeres hay mayor riesgo de tumores de los cordones sexuales y tumores mucinosos 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 general <sup>23</sup>.

En hombres ocasionalmente se desarrollan tumores de las células de Sertoli de los testículos que secretan estrógenos y producen ginecomastia <sup>24</sup>.

-Neoplasias: Boardman et al (1998) describieron que los individuos con SPJ tenían 9,9 veces mayor riesgo de cáncer; el riesgo relativo de cáncer fue mayor para los tumores gastrointestinales (RR=151) y el cáncer de mama (RR=20.3) <sup>25</sup>. La edad de diagnóstico es precoz habitualmente. Choi et al (2000) encontraron un riesgo relativo de cáncer similar de 11,1 para los individuos con SPJ, sobre todo en jóvenes en comparación con la población general <sup>26</sup>. Lim et al (2003) indicaron que el 37% de los individuos con SPJ desarrollaba cáncer a los 65 años, con un RR de cáncer del 9,9 <sup>27</sup>. 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%, respectivamente <sup>28</sup>. No hubo diferencias entre sexos. En una serie más grande, Giardiello et al (2000) <sup>29</sup> observaron un riesgo acumulado de cáncer a lo largo de la vida de hasta el 93%.

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 SPJ <sup>16</sup>. Los cánceres de mama y ovario pueden ocurrir a edades precoces en el SPJ, aunque no se dispone de datos de riesgo edad-específicos para estos cánceres. En algunas familias se ha descrito cáncer de mama u otros tumores sin síntomas de pólipos hamartomatosos. Lim et al en 2004, estimaron que había un riesgo del 8 y el 32% de las mujeres con SPJ para cáncer de mama a los 40 y 60 años, respectivamente <sup>28</sup>. Las mujeres también presentan más riesgo de tumores de cérvix.

## Tratamiento y seguimiento

### Evaluaciones tras el diagnóstico inicial:

Para establecer la extensión de la enfermedad en un individuo diagnosticado de SPJ, se recomiendan siguientes exploraciones:

- Endoscopia digestiva alta y baja (preferiblemente cápsula endoscópica) más examen radiográfico del intestino delgado comenzando a los 8 años o cuando aparezcan síntomas.
- En mujeres: exploraciones mamaria y ginecológica y, después de los 20 años, mamografía.
- En hombres: exploración testicular 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 intestinal<sup>30-32</sup>.

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

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<sup>33-36</sup>.
- Enteroscopia de doble-balón, o "push and pull,"<sup>37</sup>.

-Neoplasias: se deberían tratar de manera convencional. 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 SPJ.

#### -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 <sup>5</sup>	2
	Seguimiento int. delg. <sup>6</sup>	8 <sup>5</sup>	2 <sup>3</sup>
	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 <sup>8</sup> (si se dispone) o ecografía abdominal	30	1-2

Adaptado de Boardman 2002 y McGarrity & Amos 2006.

1. En una revisión de 32 familias con SPJ, laparotomía por obstrucción intestinal se realizó en el 30% de los individuos a la edad de diez años y un 68% a los 18 años<sup>21</sup>.

Por esta razón, el cribado de niños de alto riesgo asintomáticos se recomienda a la edad de ocho años.

2. Depende de la disponibilidad local, la cápsula endoscópica puede reemplazar a las radiografías del intestino delgado.

3. Considerar laparotomía y endoscopia intraoperatoria para eliminar los pólipos >1,5 cm.

4. Canto et al 2004.

### Hallazgos moleculares

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 gen *STK11* (9 exones) que parece ser un gen supresor de tumores, perteneciendo 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 gen.

## 6.5. SÍNDROME DE COWDEN

El síndrome de Cowden se caracteriza por la aparición de múltiples hamartomas, con un alto riesgo de desarrollar tumores benignos y malignos, de tiroides, mama y endometrio. El diagnóstico de presunción se puede basar en signos clínicos; por definición, sin embargo, el diagnóstico solo se hace cuando se identifica una mutación en *PTEN*. Tiene una incidencia de 1 en 200.000, penetrancia cercana al 100%, su herencia es autosómica dominante y el gen implicado es *PTEN* localizado en 10q23.31.

### Diagnóstico clínico

Síndrome de Cowden: se han establecido unos criterios diagnósticos<sup>38</sup> que se actualizan anualmente por el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Los criterios clínicos se dividen en tres categorías:

-Criterios patognomónicos:

- Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto (LDD), definida por un gangliocitoma cerebeloso displásico<sup>39</sup>.
- 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).
- Cáncer de endometrio.

-Criterios menores:

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

Para establecer el diagnóstico de síndrome de Cowden se requiere que el individuo cumpla uno de los siguientes criterios:

-Lesiones patognomónicas mucocutáneas, sólo si hay:

- Seis o más pápulas faciales, de las que tres o más deben ser tricolemomas, o pápulas cutáneas faciales y papilomatosis de la mucosa oral, o
- Papilomatosis de la mucosa oral y queratosis acral, o
- Seis o más queratosis palmo-plantar, o

-Dos o más criterios mayores, o

-Un criterio mayor y al menos tres criterios menores, o

-Al menos cuatro criterios menores.

En una familia en la que al menos un individuo reúne criterios de síndrome de Cowden, en otros familiares se considerar 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

-Historia de síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

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, y máculas pigmentadas en el pene <sup>40,41</sup>.

Más del 90% de los individuos con síndrome de Cowden tienen manifestaciones clínicas de la enfermedad entre los 20 y 30 años de edad <sup>38,42</sup>. 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: los individuos con síndrome de Cowden tienen alto riesgo de cánceres 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 <sup>43,44</sup>. También se ha descrito cáncer de mama en hombres con mutación en *PTEN* <sup>45</sup>.

-Patología tiroidea: bocio multinodular, nódulos adenomatosos y adenomas foliculares ocurren en más del 75% de los individuos con síndrome de Cowden <sup>46</sup>. 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 10% <sup>47</sup>. 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%.

-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. Aunque pueden aparecer pólipos hamartomatosos gastrointestinales, no parece haber incremento del riesgo de cáncer colorrectal; al contrario que en el síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, los pólipos raramente son sintomáticos.

El síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley también incluye alto peso al nacer, retraso mental (50%), miopatía proximal (60%), hiperextensibilidad, pectus excavatum y escoliosis (50%) <sup>40,41</sup>. Pueden tener el mismo espectro de cánceres que los individuos con síndrome de Cowden.

## Tratamiento y seguimiento

### 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 <sup>48</sup>.

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

#### Prevención primaria:

La mastectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama en las mujeres de alto riesgo, pero no hay estudios en pacientes con este síndrome.

#### 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 anual.

-Análisis de orina. Citología anual y ecografía renal si hay historia familiar de cáncer de células renales.

-Colonoscopia basal a los 50 años (o antes si aparecen síntomas más precozmente).

-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 familia.

·En hombres, autoexploración mamaria mensual.

-Cribado del cáncer de tiroides:

·Ecografía tiroidea basal a los 18 años y posteriormente anual.

-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.

-Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley: no hay recomendaciones establecidas específicamente.

## Hallazgos moleculares

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 apoptosis.

El descubrimiento de que las mutaciones en *PTEN* podrían ser responsables del Síndrome Bannayan-Ruvalcaba-Riley, 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 explicada.

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.

## 6.6. ESTUDIO DE MUTACIONES EN LOS GENES *RET*, *VHL* Y *RBI*

En este apartado describiremos conjuntamente la metodología utilizada en los síndromes infrecuentes (neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y carcinoma medular de tiroides, síndrome de Von Hippel-Lindau):

El MEN 2A, MEN 2B y el CMTF pueden estar causados por mutaciones en el oncogen *RET*, situado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q11.2). Este gen contiene 21 exones y codifica para una proteína de aproximadamente 1100 aminoácidos. La proteína codificada por el gen *RET* es una proteína transmembrana receptora de tirosín quinasas<sup>49-51</sup>.

Al tratarse de un oncogén, los cambios que se producen en el mismo deben producir una ganancia de función de la proteína codificada, por lo que todos los cambios que se producen en el mismo no darán lugar a estos síndromes de predisposición a neoplasias endocrinas<sup>52</sup>. Las mutaciones que predisponen a este síndrome tienen lugar en el dominio rico en cisteínas codificado en parte por el exón 10 y 11 del gen y en los dos dominios tirosín quinasas codificados por los exones 13, 14, 15 y 16<sup>53,54</sup>.

Las mutaciones en los dominios ricos en cisteína del dominio extracelular (codones 609, 611, 618, 620 y 634) producen una ganancia de función de la TK. La mutación en la Metionina 918 causa un 95% del MEN 2B, está situada en el centro catalítico y altera la especificidad de la proteína por su sustrato normal. Las mutaciones en las cisteínas de los codones 609, 618 y 620 están asociadas con una baja actividad de la



oncoproteína derivada, si se comparan con las que se producen en los codones C634 y M918. Las mutaciones germinales M918T y A833F se asocian sólo a MEN 2B. Mutaciones somáticas en estos codones se observan frecuentemente en CMT esporádico. Mutaciones en los codones 768 y 804 se asocian CMTF y pueden observarse en un porcentaje alto de CMT aparentemente esporádico. Las mutaciones de las cisteínas 609, 618 y 620 se asocian a MEN 2A, FCMT. Estas mutaciones se observan en un 10% MEN 2A y 65% CMTF. Las mutaciones E768 en el exón 13 y V804 en el 14, se asocian casi únicamente con CMT. Todas las mutaciones en el C634 en el exón 11 tienen como consecuencia una alta incidencia de Feocromocitoma e Hiperparatiroidismo <sup>53,55</sup>.

El Síndrome de Von Hippel-Lindau es causado por mutaciones en el *VHL*, situado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25.5). Este gen contiene 3 exones y codifica para una proteína de 213 aminoácidos. La proteína codificada por el gen *VHL* es de expresión ubicua y muestra un mayor nivel de expresión en el sistema urogenital, SNC, ojos y epitelio bronquial. La ausencia de la proteína *VHL* provoca la incapacidad para reprimir la expresión de determinados genes y provoca la sobreexpresión, independiente de hipoxia, de factores de angiogénesis <sup>56-58</sup>.

El gen *RBI* está situado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14) y es un gen supresor tumoral. Este gen está compuesto por 27 exones y codifica para una proteína de 928 aminoácidos <sup>59</sup>. En 1971, Knudson propuso la “two-hit hipótesis”, en la que se sugiere que existen 2 eventos o mutaciones de ambos alelos del gen *RBI*, que silencian el gen dando lugar al desarrollo del tumor. De esta manera en el Retinoblastoma, los retinoblastos pierden la función de ambas copias del gen *RBI*. El tipo de herencia en los casos familiares de este tipo de tumor es autosómica dominante con penetrancia incompleta <sup>60-62</sup>.

El método ideal es el análisis directo de la mutación, pero dado el gran tamaño del gen *RBI*, resulta caro y laborioso. La alternativa es el análisis de ligamiento, un proceso de análisis de los marcadores polimórficos que se encuentran en el gen afectado o su alrededor. La determinación del alelotipo resulta útil siempre que se pueda estudiar a múltiples familiares.

El 40% de los casos de retinoblastoma se consideran hereditarios, aunque sólo en el 10-20% hay antecedentes familiares, esto se debe a la frecuente aparición de mutaciones de novo. La penetrancia del tumor en los portadores de una mutación en *RBI* es muy elevada alcanzando hasta el 90%. El 60% de los casos de retinoblastoma son esporádicos, unilaterales, en su mayoría no hereditarios, aunque se ha descrito que en una pequeña proporción (alrededor del 15%) si que son hereditarios <sup>52,63</sup>.

El espectro mutacional descrito para este tumor es variado. En un 15% de los casos la mutación localizada consiste en una delección grande, en un 26% pequeñas alteraciones de tamaño (delecciones e inserciones de 1-18pb), en un 42% sustituciones de una base (la mayoría de codón de parada) y en un 17% no se llega a identificar la mutación <sup>64</sup>.

Los estudios de mutaciones en los genes responsables de los síndromes de MEN 2A, 2B y CMTF, gen *RET*, y von Hippel-Lindau, gen *VHL*, requieren el ADN obtenido a partir de leucocitos de sangre venosa. En el estudio de mutaciones en el gen *RBI* del retinoblastoma familiar, además del ADN de leucocitario, se precisa ADN del tejido tumoral fresco para descartar el carácter esporádico del retinoblastoma, que precisa comparar los resultados obtenidos en ambos ADNs. Ello requiere que el patólogo seleccione el tejido tumoral obtenido a partir del ojo enucleado y lo remita a la mayor brevedad al laboratorio de referencia como tejido fresco, o que lo congele y lo envíe con un medio de transporte rápido cuando el hospital esté alejado del laboratorio de referencia.

El estudio de las mutaciones del oncogen *RET* se realiza amplificando mediante PCR la zona caliente del gen en donde recaen la mayoría de las mutaciones (exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16) <sup>53,54</sup>. Este estudio permite detectar el 95% de las mutaciones causantes del MEN 2A y 2B y el 70% de las mutaciones del CMTF <sup>53</sup>.

En el caso del gen *VHL* el estudio se efectúa amplificando mediante PCR sus tres exones y las zonas adyacentes colindantes. Los productos de PCR de los genes *RET* y *VHL* se analizan mediante la secuenciación directa que permite detectar y caracterizar la presencia de mutaciones. No obstante, en el gen *VHL* también se han detectado grandes reordenamientos que escapan al método antes descrito y que pueden llegar a representar 1/3 de las mutaciones patogénicas <sup>65,66</sup>. Por ello, en los casos en que los estudios del gen *VHL* hayan resultado negativos para pequeñas mutaciones se procede al análisis de grandes reordenamientos mediante el procedimiento de MLPA que en los casos positivos debe confirmarse RT-PCR.

En el *RBI* se procede a la amplificación mediante PCR de las zonas codificantes (27 exones) y zonas adyacentes colindantes de este gen a partir de los ADNs extraídos de los leucocitos y del propio tejido tumoral. El gran tamaño del gen *RBI* hace recomendable que se efectúe un cribado previo de mutaciones mediante el procedimiento de SSCP/Heterodúplex. Las mutaciones u otras variaciones genéticas detectadas en el cribado se identifican mediante la secuenciación de estos productos. Este procedimiento permite detectar mutaciones que afecten a unos pocos nucleótidos, no obstante, en este gen también se ha descrito hasta un 15% de grandes reordenamientos <sup>54</sup>. Por esta razón en los casos que el estudio convencional haya resultado negativo para las mutaciones se procederá al estudio de grandes reordenamientos con empleo del método de MLPA.

## 6.7. 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. 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.
3. Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *Curr Mol Med*. 2004 4(8):833-42
4. Woodward ER, Maher ER. Review of 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 Geneesk*. 2000 Mar 11; 144(11):505-9.
8. Rodriguez-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, Chavez-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.
9. Rodriguez-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.
10. Wilson MW, Haik BG, Billups CA, Rodriguez-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.
11. Balaguer J, Wilson MW, Billups CA, Mancini J, Haik BG, Qaddoumi I, Khoury JD, Rodriguez-Galindo C. Predictive factors of invasion in eyes with retinoblastoma enucleated after eye salvage treatments. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Mar; 52(3):351-6.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Buck JL, Harned RK, Lichtenstein JE, Sobin LH (1992) Peutz-Jeghers syndrome. *Radiographics* 12:365-78.
16. 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.
17. Tomlinson IP and Houlston RS (1997) Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 34:1007-11.
18. 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.
19. Bartholomew LG, Moore CE, Dahlin DC, Waugh JM (1962) Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation. *Surg Gynecol Obstet* 115:1-11.
20. Amos CI, Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, Wei C, McGarrity TJ, Seldin MF, Nations L, Lynch PM, Fidler HH, Friedman E, Frazier ML (2004) Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 41:327-33.
21. 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.
22. Finan MC, Ray MK (1989) Gastrointestinal polyposis syndromes. *Dermatol Clin* 7:419-34.
23. 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.
24. 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
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, Westerman AM, Menko FH, Boardman LA, Scott RJ, Trimbath 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.
29. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA (2000) Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 119:1447-53.
30. 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.
31. Edwards DP, Khosravi 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.
32. Oncel M, Remzi FH, Church JM, Connor JT, Fazio VW (2004) Benefits of 'clean sweep' in Peutz-Jeghers patients. *Colorectal Dis* 6:332-5.
33. Parsi MA and Burke CA (2004) Utility of capsule endoscopy in Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 14:159-67.
34. 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.
35. Mata A, Llach J, Castells A, Rovira JM, Pellise M, Gines A, Fernandez-Esparrach G, Andreu M, Bords 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.
36. 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.

37. 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.
38. Eng C (2000) Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 37:828-30.
39. Zhou XP, Marsh DJ, Morrison CD, Chaudhury AR, Maxwell M, Reifenger G, Eng C (2003) Germline Inactivation of PTEN and Dysregulation of the Phosphoinositol-3-Kinase/Akt Pathway Cause Human Lhermitte-Duclos Disease in Adults. *Am J Hum Genet* 73:1191-1198.
40. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Condon LM, Burke BA (1992) Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet* 44:307-14.
41. Jones KL (1997) *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5 ed. WB Saunders, Philadelphia.
42. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, 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 (1996) Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 13:114-6.
43. Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB (1978) Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer* 41:2393-8.
44. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, Eriksson AW (1986) The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 29:222-33.
45. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, Olopade OI (2001) Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 38:159-64.
46. Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M (1999) Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Ann Diagn Pathol* 3:331-40.
47. Eng C (1997) Cowden syndrome. *J Genet Counsel* 6:181.
48. Hildenbrand C, Burgdorf WH, Lautenschlager S (2001) Cowden syndrome-diagnostic skin signs. *Dermatology* 202:362-6.
49. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004 May;4(5):361-70.
50. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001 May 17;411(6835):355-65. Review.
51. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A. Minireview: RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology*. 2004 Dec;145(12):5448-51. Epub 2004 Aug 26. Review.
52. Draper GJ, Sanders BM, Brownbill PA, Hawkins MM. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling. *Br J Cancer*. 1992 Jul;66(1):211-9.
53. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer*. 2005 May;5(5):367-75. Review.
54. Eng C. RET proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):380-93. Review.
55. Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med*. 2005 Jan;257(1):50-9. Review.
56. Kaelin WG Jr (2002) Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2:673-82.
57. Friedrich CA. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau syndrome. *Hum Mol Genet*. 2001 Apr;10(7):763-7. Review.
58. Brauch H, Kishida T, Glavac D, Chen F, Pausch F, Höfler H, Latif F, Lerman MI, Zbar B, Neumann HP. Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. *Hum Genet*. 1995 May;95(5):551-6.
59. Toguchida J, McGee TL, Paterson JC, Eagle JR, Tucker S, Yandell DW, Dryja TP. Complete genomic sequence of the human retinoblastoma susceptibility gene. *Genomics*. 1993 Sep;17(3):535-43.
60. Dryja TP, Rapaport J, McGee TL, Nork TM, Schwartz TL. Molecular etiology of low-penetrance retinoblastoma in two pedigrees. *Am J Hum Genet*. 1993 Jun;52(6):1122-8.
61. Munier FL, Wang MX, Spence MA, Thonney F, Balmer A, Pescia G, Donoso LA, Murphree AL. Pseudo low penetrance in retinoblastoma. Fortuitous familial aggregation of sporadic cases caused by independently derived mutations in two large pedigrees. *Arch Ophthalmol*. 1993 Nov;111(11):1507-11.
62. Bia B, Cowell JK. Independent constitutional germline mutations occurring in the Rb1 gene in cousins with bilateral retinoblastoma. *Oncogene*. 1995 Sep 7;11(5):977-9.
63. Vogt F. Genetics of retinoblastoma. *Hum Genet*. 1979; 68:820-3.
64. Lohmann DR, Brandt B, Höpping W, Passarge E, Horsthemke B. The spectrum of Rb1 germ-line mutations in hereditary retinoblastoma. *Am J Hum Genet*. 1996 May;58(5):940-9.
65. Stolle C, Glenn G, Zbar B, Humphrey JS, Choyke P, Walther M, Pack S, Hurley K, Andrey C, Klausner R, Linehan WM (1998) Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 12:417-23
66. Hoebeeck J, van der Luijt R, Poppe B, De Smet E, Yigit N, Claes K, Zewald R, de Jong GJ, De Paepe A, Speleman F, Vandesompele J (2005) Rapid detection of VHL exon deletions using real-time quantitative PCR. *Lab Invest* 85:24-33.



## **EVALUACIÓN PSICOLÓGICA DEL PACIENTE Y LOS FAMILIARES**

## 7.1. INTRODUCCIÓN

Debido a los avances en biología molecular se han podido identificar varios genes de predisposición de algunos tipos de cánceres<sup>1</sup>. 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 sólo psicológicas, sino éticas, sociales y legales que conlleva el estudio genético<sup>2,3</sup>.

Lerman (1997)<sup>4</sup> 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<sup>5-11</sup>.

## PROBLEMAS PSICOLÓGICOS ASOCIADOS AL CÁNCER HEREDITARIO

Ansiedad	incertidumbre generada pre y pos resultado.
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.
Angustia	a enfrentarse a procesos ya compartidos con otros familiares afectos
Impotencia	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 estos, especialmente si han fallecido por la enfermedad.

## 7.2. 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.

## 7.3. METODOLOGÍA

### Evaluación I (EI) (Evaluación pre-estudio)<sup>5</sup>

#### 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.
- 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 (EI)
- Cuestionario de salud general de Goldberg (GHQ-28) (Goldberg et al, 1979)<sup>12</sup>.
- Escala de impacto del evento estresante (IES) (Horowitz et al, 1979)<sup>13</sup>.
- Escala de preocupación sobre el cáncer (CWS) (Lerman et al, 1993)<sup>14</sup>.
- Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) (Zigmond et al, 1983)<sup>15</sup>.

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<sup>16</sup> 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.

### Seguimiento I (SI)

#### (2 a 4 semanas tras informar del resultado)

#### Casos de seguimiento:

- Casos con resultado positivo.
- Casos con resultado no informativo a criterio del equipo asistencial.

#### Contenidos a evaluar:

- 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 estas ante la información e impacto emocional sobre ella.

#### 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).

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

### Seguimiento 2 (S2) (12 meses tras seguimiento I)

#### Casos de seguimiento:

- Los usuarios evaluados en SI.

#### Instrumentos de evaluación:

- Entrevista clínica semiestructurada (E3).

#### Contenidos a evaluar:<sup>9, 17, 18</sup>

- 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.

## 7.4. 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<sup>17-20</sup>. El modo de intervención depende de las características del paciente y el problema detectado. Utilizaremos como herramienta terapéutica el counselling<sup>21</sup> promoviendo el acercamiento a las familias y la salud emocional de las mismas<sup>22</sup>.

El tratamiento psicológico se orienta a<sup>23</sup>:

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 psicológico<sup>24</sup>, 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 las experiencias 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 resueltas<sup>25, 26</sup>.

Intervenciones psico-educativas:

**OBJETIVO:** promover cambios cognitivos y conductuales en el tiempo<sup>27</sup>.

**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 pronóstico<sup>28</sup>.

### Resultados

Reducción en las escalas de fatiga y confusión del POMS	Fawzy, 1999 <sup>29</sup>
Mayor espíritu de lucha	Greer, Moorey y Baruch, 1992 <sup>30</sup>
Mayor empleo de estrategias activas de afrontamiento	Cunningham, Lockoow y Edmonds, 1993 <sup>31</sup>
Reducción de problemas de sueño	Berglund, Gustafsson y Sjoden, 1994 <sup>32</sup>
Reducción de los niveles de ansiedad y depresión	Moorey, Greer y Watson, 1994 <sup>33</sup>
Mejora de la calidad de vida	Payne, Lundberg, Brennan y Holland, 1997 <sup>34</sup>

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<sup>35</sup>.

Evaluación familiar a través del uso de genogramas	McGoldrick y Gerson, 2005 <sup>36</sup>
Narrativas familiares acerca del riesgo	Werner-Lin, 2007 <sup>35</sup>
Grupos de discusión multifamiliares	Gonzalez, Steinglass, 2002; <sup>37</sup> Rolland, 2005 <sup>38</sup>

Psicoterapia cognitivo conductual:

**OBJETIVO:** mejorar la sintomatología psicológica específica<sup>39</sup>.

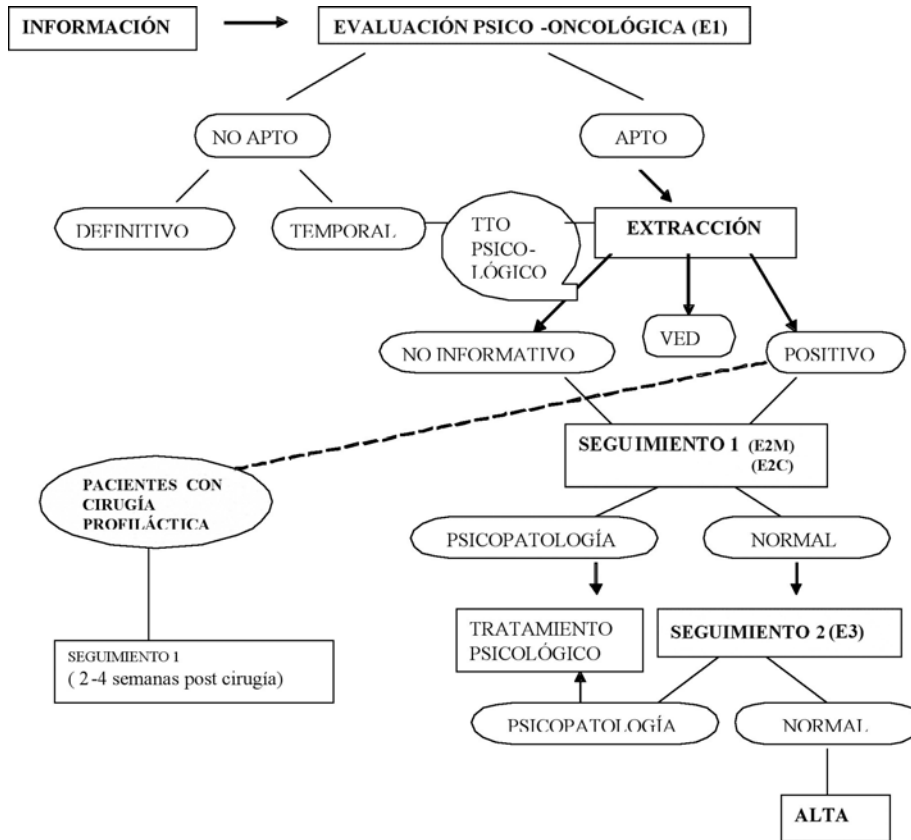
**MÉTODO:** aplicación de técnicas cognitivo-conductuales a los problemas específicos.

**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.

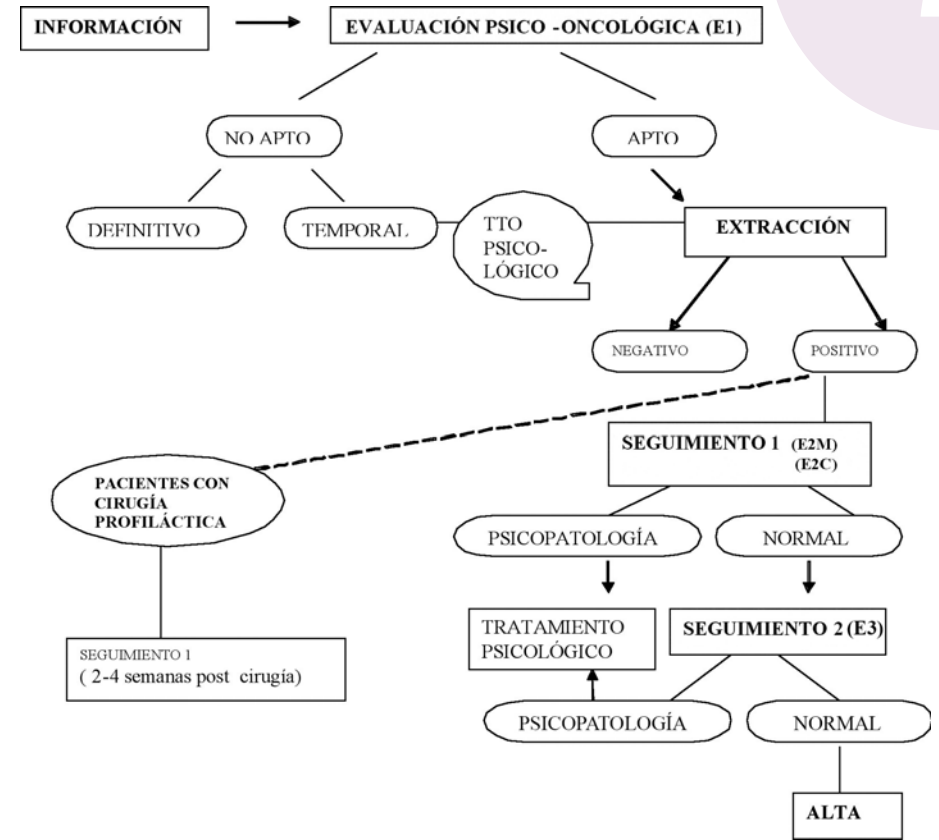
### Resultados

Mejoría de síntomas depresivos, ansiedad y calidad de vida	Osborn et al 2006 <sup>40</sup>
Aumentar la percepción de control	Osowecki et al 1998 <sup>41</sup>

## 7.5. ALGORITMO 5: TOMA DE DECISIONES EN CASOS ÍNDICE EVALUACIÓN PSICOLÓGICA



## 7.6. ALGORITMO 6: TOMA DE DECISIONES EN FAMILIARES: EVALUACIÓN PSICOLÓGICA





## 7.7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society of Clinical Oncology. 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 Hodgson 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 JA, 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, Munday 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. Goldberg, D.P. Hillier, V. F.: A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*. 1979; 9, 139-145.
13. Horowitz, M. Wilner, N. Alvarez, W.W.: Impact of Events Scale: A measure of subjective stress. *Psychosomatic Medicine* 1979; 41, 209-218.
14. Lerman, C, Schwartz, M.: Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1993; 28, 145-155.
15. Zigmund, A. y Snaith R.: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychologica Scandinava*, 1983; 67, 361-370
16. Bleiker ema, Hahn EE, Aaronson NK. Psychosocial issues in cancer genetics. *Acta Oncol* 2003; 42:276-286.
17. Cullen J, Scharwitz MD, Lawrence WF, Selby JV, y Mandelbatt JS. Short-term impact of cancer prevention and screening activities on quality of life. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 943-952.
18. Gritz ER, Peterson SK, Vernon SV, 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.
19. Lobb E y Meiser B. Genetic Counselling and prophylactic surgery in women from families with hereditary breast or ovarian cancer. *Lancet* 2004; 363: 1841-1842.
20. Matthews AK, Branderburg DL, Cummings S y Olopade OI. Incorporating psychological counsellor in a cancer risk assessment program: necessity, acceptability, and potential roles. *Journal of Genetic Counselling* 2002; 11:51-64.
21. 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.
22. McInerney-Leo A, Biesecker BB, Hadley DW, Kase RG, Giambarrisi 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995; 14:101-8.
29. Fawzy, F.I.: Psychosocial interventions for patients with cancer: What works and what doesn't. *European Journal of Cancer*, 1999; 31(11), 1559-1564
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Payne DK, Lundberg JC, Brennan MF, Holland JC. A psychosocial intervention for patients with soft tissue sarcoma. *Psycho-Oncol* 1997; 6(1): 65-71.
35. Werner-Lin AV. Danger zones: risk perceptions of young women from families with hereditary breast and ovarian cancer. *Family Process*. 2007; 46:335-349.
36. McGoldrick, M; Gerson, R(2005). Genogramas en la evaluación familiar. Barcelona: Gedisa.
37. Gonzalez S, Steinglass P, Reiss D (2002) Application of multifamily discussion groups in chronic medical disorders. *Family Process*, 28:69-87
38. Rolland JS, Williams JK (2005). Towards a biopsychosocial model of 21st century genetics. *Family Process*, 44,3-24
39. Fisch M. Treatment of Depression in Cancer; JNCI Monographs 2004 (32): 105-111; doi: 10.1093/jnci-monographs/lgh011 © 2004 by Oxford University Press.
40. 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.
41. 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.



## 8.1. 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 a los oncólogos 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 implicados<sup>1</sup>. 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 familias)<sup>1-4</sup>.

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, cuando existe una negación a un estudio de segregación familiar de una mutación. Legalmente la responsabilidad directa de la comunicación de esta información incumbe al propio paciente<sup>2</sup>. Pero no es menos cierto que en la predisposición hereditaria al cáncer sean 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 información<sup>1</sup>.

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 las muestras 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 pueden utilizarse 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<sup>3,5,6</sup>.

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 legal<sup>7</sup>. 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 en 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](http://europa.eu.int/comm/research/science-society/index_es.html)

## 8.2. 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.

### 8.2.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 \_\_\_\_\_

#### I. 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 genéticos 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, FIRMAS Y FECHAS

Declaración del paciente:

D./Dña \_\_\_\_\_  
de \_\_\_\_\_ años de edad,  
con domicilio en \_\_\_\_\_  
DNI \_\_\_\_\_  
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 \_\_\_\_\_  
n° de SIP \_\_\_\_\_

### DECLARO

Que el/la Dr./ra \_\_\_\_\_  
el/la interlocutor principal del procedimiento con el equipo asistencial (según art. 10.7 LGS.), me ha explicado que el cáncer es una enfermedad genética, entendiéndolo como tal, que se producen alteraciones a nivel genético que son las responsables de que un tumor se desarrolle y que responda a determinados fármacos.

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 N° \_\_\_\_\_

## 8. AUTORIZACIÓN

AUTORIZO para que la persona abajo indicada pueda ser informada 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<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
como interesado, de \_\_\_\_\_ años de edad, con domicilio en \_\_\_\_\_

y D.N.I. n° \_\_\_\_\_

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 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.: \_\_\_\_\_

## 8.2.b) 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 \_\_\_\_\_  
con DNI \_\_\_\_\_  
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 \_\_\_\_\_  
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

Sí

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 N° \_\_\_\_\_

## 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 \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ 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 \_\_\_\_\_

con DNI \_\_\_\_\_

n° 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 \_\_\_\_\_

n° de SIP \_\_\_\_\_

### SOLICITO

Ser informado/a del resultado de las investigaciones de la donación voluntaria realizada en fecha \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ si éstas afectan a mi salud o a la de mi representado.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo.:

## 8.3. ORDEN DE 3 DE MARZO DE 2005, DE LA CONSELLERÍA DE SANIDAD, POR LA QUE SE REGULAN LOS DISPOSITIVOS ORGANIZATIVOS QUE REALIZAN CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE LA COMUNITAT VALENCIANA

### I. DISPOSICIONS GENERALS

#### 1. PRESIDÈNCIA I CONSELLERIES DE LA GENERALITAT VALENCIANA

##### Conselleria de Sanitat

*ORDE de 3 de març de 2005, de la Conselleria de Sanitat, per la qual es regulen els dispositius organitzatius que fan consell genètic en càncer de la Comunitat Valenciana. [2005/X2935]*

La Conselleria de Sanitat va elaborar l'any 2002 un pla d'acció per a abordar la problemàtica relacionada amb el càncer (Pla Oncològic de la Comunitat Valenciana), en sintonia amb les recomanacions de l'informe de l'Organització Mundial de la Salut sobre els Programes Nacionals de Lluita contra el Càncer.

El Pla Oncològic de la Comunitat Valenciana recull les prioritats d'acció de la Conselleria de Sanitat en el període 2002-2006 en els diferents àmbits, entre altres planteja la creació d'unitats de consell genètic en càncer, distribuïdes a la Comunitat Valenciana.

El diagnòstic i consell genètic en el càncer inclou els procediments o mètodes que es poden utilitzar per a diagnosticar una malaltia hereditària abans que els símptomes siguin manifestos i per a determinar el risc individual en certes malalties multifactorials.

A pesar de la baixa prevalença d'este tipus de malalties i de les limitacions que l'actual coneixement científic té, estes alteracions ocasionen un important problema a les persones i famílies que les patixen, per això el diagnòstic i consell genètic poden aportar un benefici en estos grups de població.

El diagnòstic genètic pot tindre enormes repercussions sobre la vida d'una persona i per això, obtindre els resultats correctes, el consell genètic més apropiat i la derivació al millor centre per a la prova genètica concreta a què ha de sotmetre's és extremadament important.

A fi de regular la creació i el funcionament de les Unitats de Consell Genètic del Càncer i fent ús de les facultats que m'atorguen l'article 35.e) i l'article 71 de la Llei 5/1983 de 30 de desembre, de Govern Valencià, i la disposició final primera del Decret 87/1999,

#### ORDENE

##### Article 1

L'objectiu general del consell genètic en càncer hereditari és reduir el risc dels càncers en què la determinació genètica influeix en el maneig clínic, oferint consell/assessorament genètic a pacients i familiars de primer grau (valoració, estudi genètic, si està indicat, recomanacions de prevenció i diagnòstic precoç a portadors de mutacions i suport psicològic).

##### Article 2

S'oferix consell genètic quan:

L'individu presente trets de la seua història personal o familiar suggestius d'una susceptibilitat genètica al càncer.

La prova genètica disponible puga ser interpretada adequadament.

Els resultats pugen ajudar al diagnòstic o influir en el maneig mèdic o quirúrgic del pacient o dels membres de la seua família amb risc hereditari de càncer.

Les proves genètiques es facen en el marc de l'assessorament pre i post estudi.

Per tant, els tipus de càncer hereditari dels quals s'oferirà consell genètic a la Comunitat Valenciana són les entitats (malalties o síndromes) que, d'acord amb els coneixements actuals, següen un model d'herència autosòmica dominant i en les quals la determinació genètica influeix en el maneig clínic

### I. DISPOSICIONES GENERALES

#### 1. PRESIDENCIA Y CONSELLERIAS DE LA GENERALITAT VALENCIANA

##### Conselleria de Sanidad

*ORDEN de 3 de marzo de 2005, de la Conselleria de Sanidad, por la que se regulan los dispositivos organizativos que realizan consejo genético en cáncer de la Comunidad Valenciana. [2005/X2935]*

La Conselleria de Sanidad elaboró en el año 2002 un plan de acción para abordar la problemática relacionada con el cáncer (Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana), en sintonía con las recomendaciones del informe de la Organización Mundial de la Salud sobre los Programas Nacionales de Lucha contra el Cáncer.

El Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana recoge las prioridades de acción de la Conselleria de Sanidad en el período 2002-2006 en los diferentes ámbitos, entre ellos plantea la creación de unidades de consejo genético en cáncer, distribuidas en la Comunidad Valenciana.

El diagnóstico y consejo genético en el cáncer incluye los procedimientos o métodos que se pueden utilizar para diagnosticar una enfermedad hereditaria antes de que sus síntomas sean manifestos y para determinar el riesgo individual en ciertas enfermedades multifactoriales.

A pesar de la baja prevalencia de este tipo de enfermedades y de las limitaciones que el actual conocimiento científico tiene, estas alteraciones ocasionan un importante problema a las personas y familias que las padecen, por ello el diagnóstico y consejo genético pueden aportar un beneficio en estos grupos de población.

El diagnóstico genético puede tener enormes repercusiones sobre la vida de una persona por lo que obtener los resultados correctos, el consejo genético más apropiado y la derivación al mejor centro para la prueba genética concreta a la que debe someterse es extremadamente importante.

Con el fin de regular la creación y el funcionamiento de las Unidades de Consejo Genético del Cáncer y en virtud de las facultades que me otorga el artículo 35.e) y artículo 71 de la Ley 5/1983 de 30 de diciembre, de Gobierno Valenciano, y la disposición final primera del Decreto 87/1999,

#### ORDENE

##### Artículo 1

El objetivo general del consejo genético en cáncer hereditario es reducir el riesgo de los cánceres en que la determinación genética influye en el manejo clínico, ofreciendo consejo/asesoramiento genético a pacientes y familiares de primer grado (valoración, estudio genético, si está indicado, recomendaciones de prevención y diagnóstico precoz a portadores de mutaciones y apoyo psicológico).

##### Artículo 2

Se ofrecerá consejo genético cuando:

El individuo presente rasgos de su historia personal o familiar sugestivos de una susceptibilidad genética al cáncer.

La prueba genética disponible pueda ser interpretada adecuadamente.

Los resultados puedan ayudar al diagnóstico o influir en el manejo médico o quirúrgico del paciente o de los miembros de su familia con riesgo hereditario de cáncer.

Las pruebas genéticas se hagan en el marco del asesoramiento pre y post estudio.

Por lo tanto, los tipos de cáncer hereditario de los que en la Comunidad Valenciana se ofertará consejo genético, son las entidades (enfermedades o síndromes) que de acuerdo con los conocimientos actuales siguen un modelo de herencia autosómica dominante y en las que la determinación genética influye en el manejo clínico

**Article 3**

En el marc de la Comissió Tècnica del Pla Oncològic regulada per l'Orde de 29 de gener de 2004, de la Conselleria de Sanitat, per la qual es regula el Pla Oncològic de la Comunitat Valenciana, i la funció de la qual és proporcionar a la Conselleria de Sanitat l'assessorament tècnic necessari per al desplegament d'este pla, es constituirà el grup d'assessorament en càncer hereditari, per a assessorar la Conselleria de Sanitat en esta matèria.

**Article 4**

Són funcions del grup d'assessorament en càncer hereditari:

a) Definir les línies generals quant a objectius i metodologia, en el marc del Pla Oncològic, i aprovar les seues eventuales modificacions, a fi de garantir un funcionament homogeni de les unitats que assegure l'equitat i la comparabilitat entre elles.

b) Precisar els objectius anuals i avaluar l'aplicació de la metodologia i el compliment d'eixos objectius.

c) Verificar l'adequació dels recursos materials i humans en funció de l'anàlisi dels resultats.

d) Informar la Comissió Tècnica del Pla Oncològic i les direccions generals de la Conselleria de Sanitat amb competència en esta matèria. Elaborar la memòria anual d'activitat.

e) Efectuar l'avaluació global de les activitats de consell genètic en càncer i de les seues repercussions sanitàries i socials.

g) Definir les línies d'investigació prioritàries en este camp i regular la utilització per a fins científics, per part de possibles usuaris, de la informació generada.

**Article 5**

Els clínics (oncòlegs, cirurgians, gastroenteròlegs, metges d'atenció primària, etc.) remetran pacients amb sospita de càncer hereditari i els seus familiars a unitats de consell/assessorament genètic, per a la valoració, estudi genètic o citogenètic, diagnòstic genètic predictiu, assessorament, suport psicològic i recomanacions individualitzades en col·laboració amb els servicis clínics que els van remetre i que es faran càrrec del seguiment i les accions preventives pertinents.

**Article 6**

Es creen les Unitats de Consell Genètic en Càncer com a unitats de gestió clínica dins dels servicis d'oncologia mèdica dels hospitals: Hospital Universitari la Fe, Hospital Clínic Universitari, Hospital General d'Elx i Hospital Provincial de Castelló. Estes unitats atendran tota la població de la Comunitat Valenciana segons la sectorització dels departaments de salut que s'establisca. D'acord amb la Llei 3/2003 d'Ordenació Sanitària, es dota cada Unitat de Consell Genètic en Càncer d'un pla de gestió clínica en el qual es recull la cartera de servicis, el volum d'activitat, el finançament, els objectius assistencials, docents i d'investigació i els seus nivells de qualitat.

**Article 7**

Les Unitats de Consell Genètic en Càncer han de fer les següents funcions, sobre la base de l'autonomia i la privacitat, i d'acord amb els criteris establits pel grup d'assessorament en càncer hereditari de la Comunitat Valenciana:

Valoració del risc, estudi de l'arbre genealògic

Estudi genètic i/o diagnòstic genètic predictiu

Suport psicològic

Recomanacions individualitzades a portadors de mutacions

Informació als servicis clínics remitenters perquè se pueuen fer càrrec del seguiment i les accions preventives pertinents.

Registre i seguiment dels casos detectats, a través d'un sistema d'informació específic per a esta qüestió

**Article 8**

Formen part de les Unitats de Consell Genètic en Càncer:

**Artículo 3**

En el marco de la Comisión Técnica del Plan Oncológico regulada por la Orden de 29 de enero de 2004, de la Conselleria de Sanidad, por la que se regula el Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana, y cuya función es proporcionar a la Conselleria de Sanidad el asesoramiento técnico necesario para el desarrollo de este plan, se constituirá el grupo de asesoramiento en cáncer hereditario, para asesorar a la Conselleria de Sanidad en esta materia.

**Artículo 4**

Son funciones del grupo de asesoramiento en cáncer hereditario:

a) 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.

b) Precisar los objetivos anuales y evaluar la aplicación de la metodología y el cumplimiento de dichos objetivos.

c) Verificar la adecuación de los recursos materiales y humanos en función del análisis de los resultados.

d) 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.

e) Efectuar la evaluación global de las actividades de consejo genético en cáncer y de sus repercusiones sanitarias y sociales.

g) 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.

**Artículo 5**

Los clínicos (oncólogos, cirujanos, gastroenterólogos, médicos de atención primaria, etc.) remitirán a pacientes con sospecha de cáncer hereditario y sus familiares a unidades de consejo/asesoramiento genético, para su valoración, estudio genético o citogenético, diagnóstico genético predictivo, asesoramiento, apoyo psicológico y recomendaciones individualizadas en colaboración con los servicios clínicos que los remitieron y que se harán cargo del seguimiento y las acciones preventivas pertinentes.

**Artículo 6**

Se crean las Unidades de Consejo Genético en Cáncer como unidades de gestión clínica dentro de los servicios de oncología médica de los hospitales: Hospital Universitario la Fe, Hospital Clínic Universitario, Hospital General de Elche y Hospital Provincial de Castellón. Estas unidades atenderán a toda la población de la Comunidad Valenciana según la sectorización de los departamentos de salud que se establezca. De acuerdo con la Ley 3/2003 de Ordenación Sanitaria, se dotará a cada Unidad de Consejo Genético en Cáncer de un plan de gestión clínica en el que se recogerá la cartera de servicios, el volumen de actividad, la financiación, los objetivos asistenciales, docentes y de investigación y sus niveles de calidad.

**Artículo 7**

Las Unidades de Consejo Genético en Cáncer realizarán las siguientes funciones, sobre la base de la autonomía y la privacidad, y de acuerdo con los criterios establecidos por el grupo de asesoramiento en cáncer hereditario de la Comunidad Valenciana:

Valoración del riesgo, estudio del árbol genealógico

Estudio genético y/o diagnóstico genético predictivo

Apoyo psicológico

Recomendaciones individualizadas a portadores de mutaciones

Información a los servicios clínicos remitentes para que se pueuen 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

**Artículo 8**

Formarán parte de las Unidades de Consejo Genético en Cáncer:

Un/a facultatiu/va especialista amb formació específica en càncer hereditari  
Un/a infermer/a  
Un/a administratiu/va  
Un/a psicòleg/loaga amb formació específica en càncer hereditari

**Article 9**

Les activitats del consell genètic en càncer hereditari s'organitzen en funció dels diferents nivells assistencials, de la següent manera.

És funció de l'Atenció Primària:

Identificació de casos d'acord amb els criteris definits per a cada un dels tumors.

Seguiment de les persones que després de la valoració per la Unitat de Consell Genètic hagen sigut identificades com de baix risc.

És funció de l'Atenció Especialitzada:

Identificació de casos en funció dels criteris definits per a cada un dels tumors.

Seguiment de les persones que després de la valoració per la Unitat de Consell Genètic hagen sigut identificades com de baix risc.

Seguiment clínic de les persones que hagen sigut identificades com de risc mitjà o alt.

**Article 10**

Els laboratoris que efectuen els estudis genètics han d'adequar-se als requeriments de garantia de qualitat que determine la Conselleria de Sanitat, amb l'assessorament de la Comissió Tècnica del Pla Oncològic i, almenys, han de complir els següents requisits

Capacitat tècnica: alta qualificació dels professionals, ocupació de les tècniques considerades vàlides i clínicament adequades en el nostre medi, amb actualització permanent en funció de la investigació, experiència dels professionals, instal·lacions i equipament adequats.

Integració o estreta connexió amb els servicis clínics, especialment amb les unitats de consell genètic.

Bona coordinació amb altres laboratoris clínics hospitalaris: bioquímica/ biologia molecular i anatomia patològica.

Adequació a la normativa

**Article 11**

Per a garantir la disponibilitat de teixit neoplàstic humà en condicions idònees per a desenvolupar les tècniques de patologia molecular indicades, s'establiran els bancs de tumors hospitalaris necessaris, en els servicis d'anatomia patològica, en col·laboració amb els servicis d'oncologia i els laboratoris.

**Article 12**

L'assessorament a les Unitats de Consell Genètic en Càncer per a l'adopció de decisions ètiques complexes s'encomana al Consell Assessor de Bioètica de la Comunitat Valenciana, regulat pel Decret 98/2004, del Consell de la Generalitat Valenciana. Així mateix, este consell col·laborarà amb el grup d'assessorament en càncer hereditari quan se li sol·licite, per a regular la utilització amb fins científics de la informació generada.

**DISPOSICIÓN FINAL**

La present orde entrarà en vigor l'endemà de la publicació en el *Diari Oficial de la Generalitat Valenciana*.

València, 3 de març de 2005

El conseller de Sanitat,  
VICENTE RAMBLA MOMPLET

Un/a facultatiu/a especialista con formación específica en cáncer hereditario  
Un/a enfermero/a  
Un/a administrativo/a  
Un/a psicólogo/a con formación específica en cáncer hereditario

**Artículo 9**

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

Será función de la Atención Primaria:

Identificación de casos de acuerdo con los criterios definidos para cada uno de los tumores.

Seguimiento de las personas que después de la valoración por la Unidad de Consejo Genético hayan sido identificadas como de bajo riesgo.

Será función de la Atención Especializada:

Identificación de casos en función de los criterios definidos para cada uno de los tumores.

Seguimiento de las personas que después de la valoración por la Unidad de Consejo Genético hayan sido identificadas como de bajo riesgo.

Seguimiento clínico de las personas que hayan sido identificadas como de riesgo medio o alto.

**Artículo 10**

Los laboratorios que efectúen los estudios genéticos deben adecuarse a los requerimientos de garantía de calidad que determine la Conselleria de Sanitat, con el asesoramiento de la Comisión Técnica del Plan Oncológico y al menos deben cumplir los siguientes requisitos

Capacidad técnica: alta cualificación de los profesionales, empleo de las técnicas consideradas válidas y clínicamente adecuadas en nuestro medio, con actualización permanente en función de la investigación, experiencia de los profesionales, instalaciones y equipamiento adecuados.

Integración o 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.

Adecuación a la normativa

**Artículo 11**

Para garantizar la disponibilidad de tejido neoplásico humano en condiciones idóneas para desarrollar las técnicas de patología molecular indicadas, se establecerán los bancos de tumores hospitalarios necesarios, en los servicios de anatomía patológica, en colaboración con los servicios de oncología y los laboratorios.

**Artículo 12**

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 Comunidad Valenciana, regulado por el Decreto 98/2004, del Consell. Asimismo, este consejo colaborará con el grupo de asesoramiento en cáncer hereditario cuando se le solicite, para regular la utilización con fines científicos de la información generada.

**DISPOSICIÓN FINAL**

La presente orden entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el *Diari Oficial de la Generalitat Valenciana*.

Valencia, 3 de marzo de 2005

El conseller de Sanitat,  
VICENTE RAMBLA MOMPLET

## 8.4. SECTORIZACIÓN DEL CONSEJO GENÉTICO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Departamento de Salud	Hospitales del Departamento	Unidad Consejo Genético en Cáncer
Vinarós	H. Comarcal de Vinarós	Consorcio H. Provincial Castelló (UCGC Clínico Univ.Valencia)
Castelló	Consorcio H.Prov Castelló H. General de Castelló	
La Plana	H. La Plana	
Sagunto	H. Sagunto	UCGC Clínico Univ.Valencia
Valencia -Clínico- Malvarrosa	H. Clínico Univ.Valencia	
Valencia- Arnau de Vilanova-Lliria	H. Arnau de Vilanova	UCGC H. Univ. La Fe
Valencia - La Fe	H. La Fe	
L'Horta - Manises	Manises	
Requena	H. Requena	
Valencia - H. Gral	H. Consorcio H. General Univ.Valencia	
Valencia-Dr Peset	H. Dr. Peset	
La Ribera	H. La Ribera (Alzira)	
Gandia	H. Francesc de Borja Gandia	UCGC H. Clínico Univ.Valencia
Dénia	H. Dénia	UCGC H. Univ. La Fe
Xàtiva-Ontinyent	H. Lluís Alcanyís Xàtiva H. General d'Ontinyent	
Alcoi	H. Verge dels Lliris Alcoi	UCGC H. General d'Elx
La Marina Baixa	H. Vila Joiosa	
Alacant - S. Joan	H. Sant Joan d'Alacant	
Elda	H. General d'Elda	
Alacant - General	H. General d'Alacant	
Elx - General	H. General d'Elx	
Orihuela	H. Vega Baja Orihuela	
Torreveija	H. Torreveija	

## SECTORIZACIÓN DE LABORATORIOS QUE REALIZAN ANÁLISIS GENÉTICOS

Hospital/centro	Laboratorio	Síndromes	Genes	Ámbito
Facultad de Medicina de Valencia. Departamento de Patología	Biología Molecular	Lynch	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i>	UCGC Clínico y Castellón
H. La Fe	Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal	PAF, MEN2, CMTE, Von Hippel-Lindau, Retinoblastoma	<i>APC</i> , <i>MYH</i> , <i>RET</i> , <i>RB</i> , <i>VHL</i>	Comunitat Valenciana
H. La Fe	Biología Molecular	Cáncer de mama/ovario familiar	<i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	Comunitat Valenciana
H. General d'Elx	Oncología Molecular	Lynch	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i>	UCGC H. d'Elx y H.La Fe
H. General d'Elx	Oncología Molecular	Sd. Cowden Sd. Peutz-Jeghers	<i>PTEN</i> <i>STK-11</i>	Comunitat Valenciana
Instituto Valenciano de Oncología	Biología Molecular	Cáncer de mama/ovario familiar	<i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	UCGC IVO

**SERVICIOS DE ANATOMÍA PATOLÒGICA** que realizan estudios de inmunohistoquímica (IHQ) y/o inestabilidad de microsatélites (IMS) para consejo genético en cáncer colorrectal no polipósico

H. Clínico Universitario de Valencia
H. Universitario La Fe de Valencia
H. General de Alicante
H. General d'Elx
H. General de Castellón

## 8.5. MANUAL DE CALIDAD DE LOS LABORATORIOS DE GENÉTICA MOLECULAR

(Directrices para su elaboración)

### ÍNDICE

- Introducción
- Determinaciones que se realizan
- Programa de control interno
- Evaluación externa
- Anexos:
  - Documentos
  - Organismos de interés
  - Normativa aplicable

### 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 investigado-

ra formando parte de redes y grupos de investigación nacionales e internacionales en genética molecular del cáncer.

#### 6. Eficiencia en el coste.

Este documento de directrices para elaborar el Manual de Calidad recoge las medidas de garantía de calidad comunes a estos laboratorios de genética molecular, ajustadas a la normativa y a directrices o recomendaciones internacionales, en diferentes aspectos:

- desarrollo del Manual de Calidad, con programas de control interno y evaluación externa
- intercambio de muestras entre laboratorios de la Comunitat Valenciana
- incorporación a los principales directorios españoles y europeos de genética molecular<sup>1</sup> (EDDNAL: European Directory of DNA diagnostic laboratories y EuroGenTest).
- autorización administrativa
- participación en los sistemas de acreditación que se establezcan (Asociación Española de Genética Humana, ISO 15189-Medical laboratories...).
- adopción de los principios de buenas prácticas recogidos en las Directrices de la OECD para garantizar la calidad de los estudios genéticos moleculares<sup>2</sup>.

Se trata de un esquema común que debe ser adaptado en cada laboratorio.

### DETERMINACIONES QUE SE REALIZAN

Los métodos empleados deben alcanzar una sensibilidad considerada adecuada y suficiente tanto por los grupos mencionados como por la European Molecular Genetics Quality Network<sup>3</sup>.

En esta guía se describen en el apartado correspondiente a cada cáncer o síndrome.

### PROGRAMA DE CONTROL INTERNO

De acuerdo con el capítulo IV y el anexo del Decreto 108/2000 debe incluir:

#### a) Fase preanalítica:

- Información: Se facilitará a los profesionales que utilizan los servicios del laboratorio información sobre:
  - formulario de solicitud
  - catálogo de pruebas, horarios
  - preparación del enfermo
  - valores de referencia
  - tiempos de respuesta

- Eficacia: El laboratorio deberá proporcionar información acerca de la eficacia de las diferentes pruebas y promoverá el dialogo con los clínicos acerca de su utilización.
- Obtención de especímenes: Deberá describir los procedimientos para la obtención de sangre y otros datos, incluyendo:
  - la identificación y posición del paciente
  - técnica de obtención
  - identificación del formulario y especímenes
  - aspectos concernientes a la seguridad biológica como son precauciones en la obtención de las muestras, uso de material desechable y eliminación de residuos.
- Transporte y manipulación, que incluirá procedimientos que aseguren la adecuada conservación de los especímenes:
  - Temperatura, protección frente a la luz, precauciones en el cierre, posición de los tubos y tiempo máximo de transporte.
  - Condiciones de almacenamiento.
  - Deberá disponerse de procedimientos para enviar muestras a otros laboratorios, incluyendo pretratamiento requerido, precauciones, urgencia de transporte, formularios de petición y condiciones de envío.
- Seguridad: se tendrá presente la normativa que garantiza la seguridad biológica de enfermos, flebotomistas y técnicos. Se documentará todo accidente que se produzca tanto en la obtención como en el transporte y manipulación de los especímenes.

#### b) Fase analítica:

1. El procedimiento general englobará a:
  - Procedimiento de calibración y controles.
  - Elección de sistemas analíticos cuyas características y metodologías hayan sido aceptadas y validadas previamente a su uso. Cuando se modifiquen estas características se documentarán debidamente antes de su utilización.
  - Control interno: incluirá los materiales de control así como la frecuencia, el tratamiento de los datos, criterios de aceptación y evaluación de resultados. Deberán definirse los objetivos de calidad antes de establecer un control interno. Este programa deberá estar diseñado para garantizar que se alcanzan estos objetivos.
  - Control externo
2. Procedimientos técnicos referidos al manejo de equipos: deberá haber un libro de mantenimiento de cada instrumento, así como un registro de incidencias, y los especímenes sobre los que se puedan realizar las determinaciones.
3. Procedimientos normalizados de trabajo: describen los procedimientos analíticos de cada constituyente, incluyendo campo de aplicación clínica, principio del método, tipo de muestra, reactivos, equipos, calibración, controles, cálculos, unidades, intervalos de referencia, y otras observaciones de interés.

4. Validación de resultados: ningún resultado será comunicado al solicitante sin que haya sido validado desde el punto de vista técnico (en el terreno analítico de control de calidad) y biológico (congruencia fisiopatológica, alarma por resultados improbables, interferencias técnicas, interferencias medicamentosas).

#### c) Fase postanalítica:

1. El informe contendrá al menos la siguiente información:
  - Identificación del laboratorio.
  - Identificación del enfermo.
  - Identificación del tipo de espécimen.
  - Identificación del solicitante y destinatario.
  - Nº de identificación del informe.
  - Fecha de obtención del espécimen y de emisión del resultado.
  - Resultado de la determinación analítica realizada.
  - Unidades de expresión de los resultados.
  - Límites de referencia.
  - Identificación del facultativo responsable de la validación del informe.

El contenido del informe y la forma de comunicación serán los consensuados para los laboratorios de estudios genéticos relacionados con las UCG.
2. Se aconseja conservar los especímenes siempre que sea posible, al menos, hasta la recepción del informe por parte del facultativo que lo solicitó.
3. Archivo de los resultados: las determinaciones clínicas y los informes de control de calidad, tanto externo como interno, se conservarán un mínimo de dos años, y quedará asegurada la confidencialidad de la información.
4. Se dispondrá de un procedimiento de comunicación con los usuarios del laboratorio acerca de los resultados o incidencias que deban ser comunicados de inmediato.
5. Registro de llamadas que se realicen desde el laboratorio a los enfermos o a los facultativos haciendo constar:
  - Nombre y apellidos del receptor
  - Número de registro del laboratorio
  - Identificación de la persona que telefona
  - Objeto de la llamada.

## EVALUACIÓN EXTERNA

El control externo se engloba en el procedimiento general. Los laboratorios deben participar en programas de evaluación externa de calidad, organizados por organismos oficiales o sociedades científicas. Además deben describir los procedimientos utilizados para evaluar los resultados obtenidos y adoptar medidas correctoras.

Los laboratorios participan en los esquemas de evaluación externa de calidad de los informes diagnósticos de EMQN en este campo .

De forma complementaria a la evaluación externa realizan el intercambio de muestras para control cruzado entre los laboratorios que realizan las mismas determinaciones en la CV o fuera de ella, especialmente en el caso de determinaciones de significado incierto o incongruentes con la clínica.

## DOCUMENTOS COMUNES

Son propios del Consejo Genético en Cáncer de la Comunitat Valenciana. Se incluyen en el Módulo específico para laboratorios de la aplicación informática de UCG.

Instrucciones para recogida y envío de muestras

Petición que acompaña la muestra / etiqueta

Informe de resultados IMS

Informe de resultados del estudio genético

Este “Manual de calidad de estudios para consejo genético en cáncer. Directrices para su elaboración” es también un documento común.

## NORMATIVA APLICABLE

DECRETO 108/2000, de 18 de julio, del Gobierno Valenciano, por el que se regula la autorización de los laboratorios clínicos.

Capítulo IV: Sistemas de calidad: Artículo 12. Sistemas de calidad.

Artículo 13. Informes analíticos. Artículo 14. Archivo de los resultados.

Decreto 176/2004 de 24 de septiembre de autorización y registro de centros sanitarios.

Orden de 18 de abril de 2005 de autorización administrativa.

Artículo 4: ampliación de la oferta asistencial.

Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica.

## ORGANISMOS DE INTERÉS

EMQN

(European Molecular Quality Network <http://www.emqn.org>).

Es una entidad respaldada por la Comisión Europea. Dispone de un socio nacional en cada país europeo.

EuroGenTest NoE

(Network of Excellence <http://www.eurogentest.org>).

Es un proyecto de la Comisión Europea (2005-2010) para armonizar los estudios genéticos, con seis unidades:

- Gestión de calidad y acreditación/certificación de estudios genéticos
- Directorio de esquemas de EQA para genética molecular en Europa.
- Estudio europeo sobre garantía de calidad
- Bases de datos de información
- Genética Clínica, Genética Comunitaria y Salud Pública.
- Ética y normativa
- Nuevas tecnologías
- Educación

EDDNAL

(European Directory of DNA Diagnostic Laboratories <http://www.eddnal.org>).

Es un directorio en el que para registrarse es necesario cumplimentar un formulario.

AEGH

(Sociedad Española de Genética Humana <http://www.aegh.org>).

Acredita profesionales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joint Research Centre. Towards quality assurance and harmonisation of genetic testing in the European Union. Reporter eUR 20977 EN. September 2003.
2. 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
3. Muller C, Haworth A. Draft best practice Guidelines for Molecular Analysis of hereditary breast and ovarian cancer. EMQN 2001. <http://www.emqn.org>.

## 8.6. TABLAS DE NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

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 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 del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford está justificada por la evaluación en la guía de aspectos no sólo relacionados con el diagnóstico, sino también con el 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, el más recomendable 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 Guía Salud son específicas y no ambiguas, están ordenadas por capítulos, están orientadas a la acción, no utilizan nombres comerciales ni incluyen dosis de fármacos, están redactadas de una en una, 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 BASADO 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)
	1 c	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	I a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel I (alta calidad), con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas
	I 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
	I 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	I 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
	I b	Estudios de cohortes individuales con > 80% de seguimiento
	I 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	I a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel I (alta calidad), con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	I b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas de la evidencia; e inclusión de análisis de sensibilidad.
	I 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.

## 8.7. TABLAS DE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA BIBLIOGRAFÍA UTILIZADA

Para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario 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: metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles, de cohortes, opiniones de expertos.

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
Detección de mutaciones en los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	PUBMED	- Breast cancer genetics	2001
		- SpanishBreast/Ovarian genomic deletions OR rearrangements	2003
Intervención y tratamientos psicológicos	PUBMED	- MLPA OR multiplex	1998-2003
		- Saiki	2002-2004
		- Gel electrophoresis	1998
		- Tratamientos psicológicos	1993
Metodología, evaluación	PUBMED	- Counselling	1995-2007
		- psychosocial interventions	
Manejo clínico tras la detección de una mutación en <i>BRCA</i>	PUBMED	- adult cancer patients	1999-2007
		- meta-analysis	
Enfermedad de Von Hippel Lindau	PUBMED	- Genetic counselling	2000-2007
		- Psychosocial impact	
Enfermedad de Von Hippel Lindau	PUBMED	- breast/ovarian ( <i>BRCA1/2</i> )cancer Predictive genetic testing	2000-2007
		- Hereditary breast cancer syndrome; high familial risk	
		- <i>BRCA</i> mutation carriers	
		- Clinical management	
		- Surveillance; screening	
		- MRI; magnetic resonance imaging	
		- Prevention; prophylaxis	
		- Chemoprevention; tamoxifen	
		- Prophylactic or Risk-reducing mastectomy	
		- Prophylactic or Risk-reducing salpingo-oophorectomy	
Enfermedad de Von Hippel Lindau	PUBMED	- Von Hippel Lindau disease Humans Review	2003-2008

## BASES DE DATOS DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Apartado	Base	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Cáncer de mama y ovario	COCHRANE (base de datos sobre revisiones sistemáticas)	Consejo Genético	2003-2008

## BÚSQUEDA MANUAL EN REVISTAS

Apartado	Base	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Introducción aspectos psicológicos	<a href="http://www.ucm.es/info/apsom/revistapsicooncologia">http://www.ucm.es/info/apsom/revistapsicooncologia</a>	- Consejo genético - cáncer - Percepción de riesgo	2000-2007
Family process		- Risk perceptions	2004-2007

## OTRAS GUÍAS CLÍNICAS

Apartado	Otras guías clínicas	Términos de la búsqueda	Rango de fechas
Manejo clínico tras la detección de una mutación en BRCA	Oncoguía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario (Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques de Catalunya)		2006
	American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007;57(2):75-89		2007
Cáncer Colorrectal hereditario no polipósico	National Guidelines Clearinhouse	- Genetic Counseling - Colorectal cancer	2000-2008
Cáncer hereditario de mama/ovario	National Guidelines Clearinhouse	- Genetic Counseling - Breast cancer	2000-2008

## OTROS

Delección de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2  
 OECD: <http://www.oecd.org/home> Genetic  
 EMQN: <http://www.emqn.org/emqn/> Best practice  
 OMIM: Online Medelian Inheritance in Man  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez> BRCA  
 Cáncer Genetics from Cancer.gov:  
[http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics\\_causes/genetics](http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics_causes/genetics)  
 Genetic Consultation and Counseling:The Process:  
<http://www.kumc.edu/gec/prof/genecoun.html>

## RECOMENDACIONES

## SÍNDROME MAMA/OVARIO

### Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Autoexploración mamaria mensual a partir de los 20 años	4	C
Exploración clínica mamaria semestral (realizada por su ginecólogo o cirujano) a partir de los 25 años	4	C
Mamografía con/sin ecografía * anual desde los 25-30 años	3b	B
Resonancia magnética: -BRCA1+: anual desde los 30 años ** hasta la edad recomendada en el screening. -BRCA2+: anual desde los 30 años ** hasta los 55 años si mamas no densas. (si mamas densas continuar) -Alto riesgo, estudio no posible o No Informativo: si riesgo de CM por BRCA1 o Claus *** 25% _ igual que BRCA2	3b	B
Exploración ginecológica habitual, ecografía transvaginal anual y determinación sérica de Ca12.5 semestral a partir de los 30 años. (Sólo en portadoras de mutación en BRCA. Sin mutación en BRCA y sin historia familiar de cáncer de ovario no es necesario este cribado).	4	C

\* La ecografía no aporta información adicional si se realiza screening con RM + Mx

\*\* 10 años antes del caso más joven de la familia

\*\*\* Riesgo a lo largo de la vida

## SÍNDROME MAMA/OVARIO

### Varones portadores de mutación en BRCA

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Cribado de cáncer de próstata mediante examen rectal y PSA anual desde los 45 años (sólo en BRCA2)	4	C

## SÍNDROME MAMA/OVARIO

### Opciones de prevención en portadoras de mutaciones en BRCA

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Reducir la ingesta calórica total, evitar la obesidad, realizar ejercicio físico con regularidad y moderar el consumo de alcohol	4	C
Salpingooforectomía bilateral (> 35 años y finalizado el deseo reproductivo)	3b	B
Mastectomía profiláctica	3b	B
Quimioprevención (sólo en BRCA2)	4	C

## SÍNDROME CCHNP

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Los criterios de Bethesda revisados son apropiados para seleccionar a las familias para el análisis molecular y/o inmunohistoquímico de los CCR	2b	B
El intervalo entre colonoscopias no debe superar los 2 años	2b	B
Histerectomía y salpingooforectomía profilácticas pueden ser una opción para reducir el riesgo de cáncer de útero y ovario en las mujeres con síndrome de Lynch	2b	B

## PAF CLÁSICA

### Seguimiento

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
El cribado reduce la aparición de cáncer y la mortalidad por cáncer colorrectal	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

## PAF CLÁSICA

### Tratamiento

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
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
El tto de primera línea de los tumores desmoides debe ser el sulindac y el tamoxifeno. La Qt y la RT deben emplearse en tumores de rápido crecimiento y en progresión. La cirugía es controvertida y debe reservarse para complicaciones graves para el paciente	3b	B

## PAF CLÁSICA

### Quimioprevención

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

## PAF ATENUADA

### Seguimiento

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

## PAF ATENUADA

### Tratamiento

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
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

**GLOSARIO  
DE TÉRMINOS  
TÉCNICOS,  
CÓDIGOS CIE 9-MC**

**ADN:**

Ácido desoxirribonucleico.

**AEGH:**

Asociación Española de Genética Humana (<http://www.aegh.org>).

**APC:**

gen ADENOMATOUS POLYPOSIS OF THE COLON; locus 5q21-q22 (MIM# 175100).

**ARN:**

Ácido ribonucleico.

**ARNm:**

Ácido ribonucleico mensajero.

**BIC:**

Breast Cancer Information Core. Base de datos de mutaciones encontradas en los genes BRCA1 y BRCA2. (<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>).

**BLAST:**

Programa bioinformático que compara la secuencia de nucleótidos encontrada con bases de datos de secuencia buscando identidad o similitud. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/submit.html>

**BRAF:**

Gen MURINE SARCOMA VIRAL ONCOGENE HOMOLOG B1; BRAF; Gene map locus 7q34;(MIM#164757).

**BRCA1:**

Gen BREAST CANCER 1 GENE; locus 17q21, (MIM# 113705).

**BRCA2:**

Gen BRCA2 GENE; locus 13q12-13, (MIM# 600185).

**Caso positivo:**

Es caso índice en el que se detecta una mutación patogénica responsable del síndrome.

**Caso índice:**

Es el sujeto que se elige para el estudio genético de cáncer hereditario, que suele tratarse de un paciente portador del cáncer hereditario.

**Caso no informativo:**

Es el caso índice en el que no se ha podido detectar ninguna mutación patogénica.

**CCHNP:**

Cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

**CM:**

Cáncer de mama.

**CMTF:**

Carcinoma medular de tiroides familiar. (MIN#171400); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=171400>

**CO:**

Cáncer de ovario.

**Deleción:**

Pérdida de un número mayor o menor de nucleótidos.

**EMQN:**

European Molecular Genetics Network (<http://www.emqn.org>) EuroGenTest NoE: Proyecto de la Comisión Europea (2005-2010) para armonizar los estudios genéticos. (<http://www.eurogentest.org>).

**Exón:**

Secuencia de ADN implicada en la codificación de proteínas.

**GenBank:**

Bases de datos en donde se recogen las secuencias de los diferentes genes. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=retrieve&db=nucleotide&dopt=DocSum&list\\_uids](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=retrieve&db=nucleotide&dopt=DocSum&list_uids).

**Heterodúplex:**

Molécula de ADN de doble cadena, formada por hibridación de cadenas sencillas en las que falta complementariedad en alguna secuencia debido a la presencia de mutaciones o polimorfismos.

**Human Genome Variation Society:**

Sociedad que determinó la Nomenclatura para designar las mutaciones <http://HGVS.org/mutnomen>

**IHQ:**

Inmunohistoquímica.

**IMS:**

Inestabilidad microsatélite, característica de los síndromes en los que están implicados los genes del MMR tales como el CCHNP.



**Inserción:**

Ganancia de un número mayor o menor de nucleótidos.

**Intrón:**

Secuencia de ADN no codificante

**LYNCH:**

Síndrome de Lynch; Cáncer colorrectal hereditario no polipósico; (MIM#120435).

**MEN:**

Neoplasia endocrina múltiple (MIM#171400);  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=171400>

**Mismatch Repair Genes Variant Database:**

<http://www.med.mun.ca/MMRvariants/>. Base de datos que recoge las mutaciones encontradas en los genes MLH1, MSH2, MSH6

**MLH1:**

MutL, E. COLI, HOMOLOG OF, 1; locus 3p21.3 (MIM#120436).

**MLPA:**

Multiplex Ligation-Dependent Amplification. (MCR-Holland). Es un sistema combinado de hibridación y amplificación por PCR seguido de electroforesis capilar que permite detectar los grandes reordenamientos en una secuencia de ADN  
<http://www.mlpa.com>

**MMR:**

Sistemas de reparación de emparejamientos de ADN erróneos/ MISMATCH REPAIR CANCER SYNDROME; Gene map locus 7p22, 3p21.3, 2p16, 2p22-p21; (MIM#276300).

**MSH2:**

MutS, E. COLI, HOMOLOG OF, 2; MSH2; Gene map locus 2p22-p21, (MIM#609309).

**MSH6:**

MutS, E. COLI, HOMOLOG OF, 6; MSH6; Gene map locus 2p22-p21. (MIM#600678).

**Mutación patogénica:**

Mutaciones que generan la terminación prematura de la proteína codificada por el gen (nonsense, desplazamiento en la secuencia de lectura, splicing) o que supongan un cambio en un aminoácido relevante para la proteína.

**Mutación:**

(de mutare = cambiar) cualquier cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN. Se diferencia de los polimorfismos por tener una incidencia poblacional < 1%.

**MYH:**

gen COLORECTAL ADENOMATOUS POLYPOSIS, AUTOSOMAL RECESSIVE; locus 1p34.3-1p32.1, (MIM# 608456).

**OECD:**

Organización para la cooperación económica y desarrollo.  
[http://www.oecd.org/home/0,2987,en\\_2649\\_201185\\_1\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/home/0,2987,en_2649_201185_1_1_1_1_1,00.html)

**OMIM:**

Online Mendelian Inheritance in Man.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

**ORPHANET:**

Información sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos de acceso libre.  
<http://www.orpha.net>

**PAF:**

Poliposis adenomatosa familiar.

**PCR:**

Reacción en cadena de la polimerasa.

**PMS2:**

(MIM#600259). MISMATCH REPAIR GENE PMSL2; PMSL2; Gene map locus 7p22.

**Polimorfismo:**

Variaciones en la secuencia del gen que tienen una incidencia en la población mayor del 1%. No suelen tener repercusiones biológicas.

**RBI:**

Gen del RETINOBLASTOMA; RBI; locus 13q14.1-q14.2 (MIM#180200).

**RET:**

Gen de MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, TYPE IIA; MEN2A; locus 10q11.2 (MIM#171400).

**RT-PCR:**

Método basado en la transcripción reversa del ARN seguida de su amplificación mediante PCR.

**Secuenciación de ácidos nucleicos:**

Determinación de la secuencia de nucleótidos de un producto de PCR mediante el método de dideoxinucleótidos de Sanger et al 1977 seguido de electroforesis.

**SNP:**

Single Nucleotide Polymorphism database (National Library of Medicine and National Institutes of Health):(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)

**Zona de Splicing:**

Zonas de unión intrón-exon.

**SSCP:**

Single Strand Conformation Polymorphism. Procedimiento de electroforesis de ácidos nucleicos empleado para cribado de mutaciones o variantes genéticas en general.

**UCGC:**

Unidades de consejo genético en cáncer.

**VED:**

Variante de efecto desconocido o significado clínico incierto.

**VHL:**

Gen del VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME; locus 11q13, 3p26-p25; (MIM#193300).

## CÓDIGOS CIE9 – MC RELACIONADOS CON ESTOS CÁNCERES

PATOLOGÍA	CIE 9 - MC
Cáncer hereditario de mama	174.0-174.9. In situ:233.0
Cáncer hereditario de ovario	183.0
Cáncer colon	153.0-153.9. In situ: 230.3
Cáncer de recto y ano	154.0-154.3, 154.8. In situ: 230.4-230.6
Retinoblastoma	190.5
Carcinoma medular de tiroides	193
Síndrome de Peutz-Jeghers, Cowden y Von Hippel-Lindau	759.6



GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT