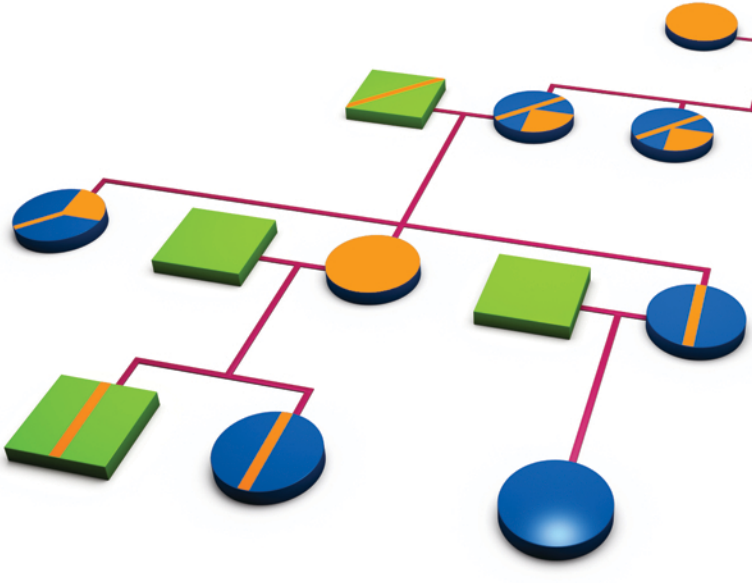
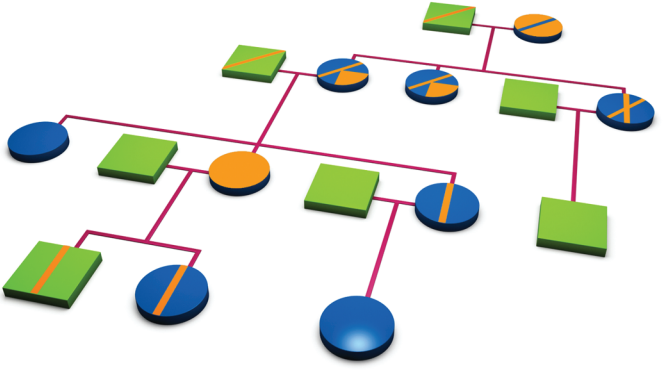
1ª Guía de CÁNCER HEREDITARIO de Galicia



Sociedad Oncológica de Galicia SOG

1ª Guía de CÁNCER HEREDITARIO

Galicia



Coordinación:

Isabel Lorenzo Lorenzo
Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario de Pontevedra

Isaura Fernández Pérez
Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Begoña Campos Balea
Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario de Lugo

Título Original: **I Guía de Cáncer Hereditario de Galicia**

© 2011, Sociedad Oncológica de Galicia

ISBN: 978-84-7989-671-3

Depósito legal:

Realización: **LUZÁN 5 S. A.**

Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
http://www.luzan5.es

Los titulares del © se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

AUTORES

- Anido Herranz, Urbano (5)
- Antolín Novoa, Silvia (4)
- Campos Balea, Begoña (1)
- Carracedo Álvarez, Ángel (9)
- Fernández Pérez, Isaura (6)
- García Arroyo, Francisco Ramón (3)
- González Quintás, Ana (7)
- Graña Suárez, Begoña (8)
- Lago Lago, María José (11)
- López Clemente, Pedro Miguel (3)
- Lorenzo Lorenzo, Isabel (3)
- Muñoz, Elkin (10)
- Pérez López, María Eva (2)
- Ruiz Ponte, Clara (9)
- Suh Oh, Hae Jin (3)
- Varela Ferreiro, Silvia (1)
- Vázquez Tuñas, Lidia (6)
- Vega Gliemmo, Ana (9)
- Vidal Insua, Yolanda (5)

Obra colectiva con las aportaciones de

(1) Servicio de Oncología. C. Hospitalario de Lugo
Jefe de Servicio: José Ramón Mel Lorenzo

(2) Servicio de Oncología. C. Hospitalario de Orense
Jefe de Servicio: Jesús García Mata

(3) Servicio de Oncología. C. Hospitalario de Pontevedra
Jefe de Servicio: Manuel Constenla Figueiras

(4) Servicio de Oncología. C. Hospitalario Universitario de A Coruña
Jefe de Servicio: Luis M. Antón Aparicio

(5) Servicio de Oncología. C. Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Jefe de Servicio: Rafael López López

(6) Servicio de Oncología. C. Hospitalario Universitario de Vigo
Jefe de Sección: Javier Castellanos Díez

(7) Servicio de Oncología. C. Oncológico de Galicia
Jefe de Servicio: Manuel Ramos Vázquez

(8) Servicio de Oncología. H. Arquitecto Marcide de Ferrol

(9) Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica
Dirección: Ángel Carracedo Álvarez

(10) Servicio de Ginecología. IVI Vigo

(11) Licenciada en Derecho, Especialista en Derecho Administrativo y Tributario

Revisores externos

Dr. Pedro Pérez Segura

Unidad de Consejo Genético. Hospital Universitario San Carlos de Madrid

Dr. Joan Brunet Vidal

Unidad de Consejo Genético. Institut Català d'Oncologia Girona

ÍNDICE

Introducción … … … … … … … … … … … … … … 9

1. Síndromes de Predisposición Hereditaria al Cáncer. Introducción al problema … … … … 11

2. Aspectos éticos y legales … … … … … … … … 21

2.1 Marco normativo fundamental sobre el tratamiento de los datos de salud

2.2 Puntos básicos sobre el tratamiento de los datos de salud

2.3 Derechos fundamentales de los usuarios del sistema público acerca del manejo de sus datos de salud en Galicia

2.4 Normativa específica sobre datos genéticos de carácter personal

2.5 Bioética en la prestación de asesoramiento genético

2.6 Particularidades clínicas y asistenciales de las Unidades de Consejo Genético

3. El Proceso de Asesoramiento Genético… … … 39

3.1 Definiciones e indicaciones

3.2 Proceso de asesoramiento. Consejo Genético en Cáncer

3.3 Flujograma de pacientes
3.4 Apoyo psicológico en consejo genético
3.5 Opciones reproductivas y consejos para la descendencia
3.6 Estudios moleculares

4. Cáncer de mama y ovario … … … … … … … 57

4.1 Criterios de Alto Riesgo y Moderado Riesgo de Síndromes de Predisposición Hereditaria al Cáncer de mama e indicación de pruebas genéticas
4.2 Portadoras de mutación en *BRCA1/2* diagnosticadas de cáncer de mama: tratamiento del cáncer y reducción del riesgo posterior
4.3 Mujeres sanas portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1/2*: control clínico y modificación del riesgo
4.4 Varones sanos, portadores de mutación en *BRCA1/2*
4.5 Mujeres de moderado y alto riesgo para cáncer de ovario y/o mama, con estudio no informativo de los genes *BRCA1/2*

5. Síndromes Hereditarios de Cáncer Colorectal … … … … … … … … … … … … … … 81

5.1 Poliposis adenomatosa familiar (PAF)
5.2 Cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP)/síndrome de Lynch

5.3 Cáncer colorectal familiar tipo X

5.4 Agregación familiar

5.5 Medidas de prevención primaria generales para todos los síndromes de predisposición hereditaria CCR

6. Otros síndromes 113

6.1 Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)

6.2 Neoplasia endocrina múltiple (MEN 2) y carcinoma medular de tiroides (CMT)

6.3 Enfermedad de Von Hippel Lindau

6.4 Cáncer gástrico difuso hereditario

6.5 Melanoma familiar

6.6 Retinoblastoma

6.7 Síndrome de Li-Fraumeni

6.8 Síndrome de Cowden

6.9 Síndrome de Peutz-Jeghers

6.10 Neurofibromatosis

6.11 Carcinoma papilar renal hereditario

6.12 Leiomiomatosis hereditaria/cáncer renal

6.13 Enfermedad de Birt-Hogg-Dubé

6.14 Esclerosis tuberosa

6.15 Xeroderma pigmentosa

6.16 Síndrome de Werner

6.17 Tumor de Wilms

6.18 Agregaciones familiares

7. Situación actual de las Unidades de Consejo Genético (UCG) de Galicia … … … … … … … 143

7.1 Unidades de Consejo Genético para Síndromes de Predisposición Hereditaria al Cáncer

7.2 Dotación de las unidades: recursos materiales y humanos

7.3 Recursos electrónicos disponibles

7.4 Necesidades no cubiertas

ANEXOS … … … … … … … … … … … … … … … 153

- I. Orientación básica sobre opciones reproductivas y DPG
- II. Código Europeo contra el Cáncer
- III. Niveles de evidencia y Grados de Recomendación
- IV. Criterios de los síndromes más frecuentes
- V. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento incluidos en la Guía

GUÍA DE CÁNCER HEREDITARIO DE GALICIA

El proyecto de la *I Guía de Cáncer Hereditario de Galicia* nació de la necesidad de un consenso común en los Servicios de Oncología Médica, basada en múltiples factores:

- La conveniencia de contar con protocolos consensuados de categorización, diagnóstico, prevención primaria y secundaria uniformes en todo el ámbito de la sanidad gallega.
- La centralización de la mayoría de los estudios en un único laboratorio de medicina molecular de referencia (Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica-SERGAS).
- La constatación de que el seguimiento de muchos miembros de la misma unidad familiar pertenece a diferentes áreas sanitarias, restando eficiencia si no existe coordinación.
- La gran preocupación social y médica por este tipo de padecimientos.
- La escasa experiencia, la complejidad existente en la comunidad sobre procedimientos de reproducción asistida que eviten la herencia de la mutación patogénica y, en concreto, sobre el controvertido diagnóstico genético preimplantacional, en contraposición con su gran repercusión mediática.
- La necesidad de racionalizar los considerables costes que suponen todas las intervenciones que se requieren en este ámbito.

El objetivo central de la *I Guía de cáncer hereditario de Galicia* es proporcionar la información básica sobre los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer a todos los profesionales sanitarios de Atención Primaria y hospitalaria implicados en el cuidado de personas de alto riesgo genético, de portadores asintomáticos y de portadores enfermos.

Se han elaborado directrices que permiten identificar familias e individuos de riesgo, criterios de derivación a las Unidades de Consejo Gené-

tico, criterios para establecer el riesgo estadístico, indicaciones y algoritmos de estudios moleculares y recomendaciones de prevención primaria y secundaria. Además se ofrecen una serie de documentos fuente de uso común en este tipo de consultas.

El modelo de trabajo elegido ha sido de redacción, revisión y consenso con oncólogos de todas las áreas y distintos centros hospitalarios, la participación de genetistas de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica y el asesoramiento de una letrada especialista en Derecho Administrativo y de un ginecólogo con experiencia en DGP (diagnóstico genético preimplantacional) para capítulos específicos: así hemos dado forma a esta obra colectiva.

Dado que la medicina es una ciencia en continuo progreso, se elabora la presente guía con la intención de revisarla y actualizarla de forma periódica en sucesivas ediciones.

Esperamos que toda ella resulte de utilidad.

Los Autores

Capítulo 1

SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER. INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA

En los últimos decenios se observa un incremento progresivo de mortalidad por cáncer en la población[1] y, de hecho, es la principal causa de años de vida perdidos. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, los tumores fueron la causa de muerte de alrededor del 30% de los varones y del 25% de las mujeres en nuestro país en los últimos años[2]. Extrapolando los datos conocidos sobre supervivencia y las estimaciones para España de la International Agency for Research on Cancer (EUCAN, GLOBOCAN)[3], se puede considerar que al menos 1 de cada 3 varones y 1 de cada 4 mujeres van a ser diagnosticados de algún cáncer a lo largo de su vida.

El conocimiento de los factores genéticos y la medida en que contribuyen al desarrollo de las enfermedades neoplásicas permite identificar poblaciones de mayor susceptibilidad y diseñar estrategias de prevención primaria y secundaria específicas.

1.1. GENES Y CÁNCER

El cáncer surge de cambios en el genoma celular a nivel del propio ADN, de cambios epigenéticos o ambos. Suele ser necesaria la acumulación de varias mutaciones somáticas para provocar alteraciones en la fisiología celular que resulten en proliferación incontrolada de células y aparición de capacidad invasiva.

El desarrollo de la mayoría de los tumores implica procesos moleculares que intervienen en el ciclo celular: activación de oncogenes, inactivación de genes supresores, alteraciones en genes de reparación del ADN, alteración de genes relacionados con la apoptosis, inestabilidad genética (microsatélites y genómica) y otros (activación de la telomera-

sa, genes interruptores, reparación de la oxidación mediada por radicales libres, sistema de reparación de errores de replicación, reacciones de desaminación, de depurinación, actividad telomerasa, etc.)[4,5].

Los genes más importantes en el desarrollo de tumores son los protooncogenes y los genes supresores de tumores. Los protooncogenes son genes que codifican para proteínas que regulan positivamente el ciclo celular o bloquean la apoptosis; cuando mutan pueden convertirse en oncogenes mediante ganancia de función. Los genes supresores de tumores codifican para proteínas que regulan negativamente el ciclo celular o positivamente la apoptosis, mientras que las mutaciones producen pérdida de función. Genes supresores tumorales serían: *Rb*, *TP53*, *CDKN2A*, *APC*, *BRCA1* y *BRCA2*, entre otros.

Se ha estimado que antes de que una célula normal se transforme en célula cancerosa debe acumular al menos cuatro o cinco cambios genéticos. Posiblemente las células con mutaciones patogénicas sufren una selección positiva: viven más tiempo o se multiplican más, la población de células mutadas crece y la probabilidad de acumular una segunda o sucesiva mutación aumenta[6].

La mayoría de los genes implicados en cáncer hereditario son genes supresores tumorales y se heredan con carácter autosómico dominante. La alteración genética inicial se produce en una célula germinal pero se transmite a todas las células somáticas de la descendencia, que la poseen de forma constitutiva. Posteriores mutaciones somáticas podrían iniciar el proceso de tumorogénesis, con adquisición de fenotipos de invasibilidad, variabilidad, rápida mutagenicidad y multirresistencia.

La existencia de factores hereditarios que condicionan la aparición de tumores se sospecha desde hace siglos. En 1585, Gabriel Buon mencionaba las características de la neurofibromatosis y la transmisión vertical. En 1886, Paul Broca describe la posibilidad de cáncer de mama hereditario analizando la familia de su esposa en cinco generaciones: 10 de 24 mujeres lo padecieron. A Dukes se debe el primer registro de familias con poliposis en 1925[7].

El comienzo de la era de la genética molecular en este campo puede situarse en 1986, cuando Herrera y sus colaboradores dieron a conocer que la delección intersticial del cromosoma 5q produce múltiples pólipos en el colon[8]. En 1987, Bodmer identifica el gen de la poliposis adenomatosa familiar, el gen *APC,* en el cromosoma 5[9].

La existencia de genes asociados a los síndromes de cáncer de mama hereditario *BRCA1* y *BRCA2* se publicó en 1994 y, en los años siguientes,

se han categorizado los genes reparadores, asociados a síndromes de cáncer colorrectal no polipósico, el gen *RET* asociado a la aparición de síndromes de neoplasia endocrina múltiple, el gen *MYH* asociado a fenotipo de poliposis familiar atenuada con herencia autosómica recesiva y una larga lista que en la actualidad incluye unos doscientos síndromes de cáncer hereditario.

Las mutaciones en genes de alta susceptibilidad al cáncer se encuentran con baja frecuencia en la población general y presentan alta penetrancia; es decir, los individuos portadores de mutaciones presentan un riesgo elevado. En algunos casos, como el gen *APC,* la penetrancia se aproxima al 100%, mientras que para otros genes es mucho menor.

En cambio, los casos de cáncer esporádico y de agregación familiar seguirían un modelo de herencia poligénica para la cual se sospecha que la combinación en distintos genes de variantes genéticas, muy frecuentes en población general y de baja penetrancia, definirían la susceptibilidad individual a desarrollar cáncer. Posteriormente sería la interacción con el ambiente la que determinaría finalmente qué individuos desarrollarían la enfermedad[10].

Por todo ello, hoy en día sólo pueden ofrecerse tests genéticos en familias de alto riesgo con sospecha de padecer síndromes de cáncer hereditarios para los que ya están identificados los genes de alta penetrancia. Sin embargo se están realizando muchos esfuerzos de investigación para la identificación de variantes genéticas tanto comunes como raras y de baja-moderada penetrancia, que en un futuro podrían incluirse de forma conjunta a la valoración del riesgo.

1.2. ASESORAMIENTO GENÉTICO

La American Society of Human Genetics define el asesoramiento genético como un proceso de comunicación no directivo que trata los problemas asociados con la aparición o el riesgo de aparición de una enfermedad genética en la familia.

Los puntos fundamentales del asesoramiento genético son los siguientes:

- Establecer el riesgo familiar e individual de padecer un síndrome de predisposición hereditaria a partir de la información clínica y el árbol genealógico.
- Valorar la pertinencia e indicación de realizar un determinado estudio molecular.

- Interpretar los resultados y generar recomendaciones específicas:
  - Prevención primaria.
  - Prevención secundaria.
- Seguimiento y evaluación del programa individual propuesto.
- Discutir, si ha lugar, las implicaciones para la descendencia y las opciones reproductivas.

1.3. LA GENÉTICA DEL CÁNCER EN LOS SISTEMAS PÚBLICOS DE SALUD

Los sistemas públicos de salud han integrado gradualmente el uso de la genética molecular para su aplicación clínica en el área de la Oncología.

Entre los más precoces, el Department of Health del Reino Unido en su Plan del Cáncer de 2000[11] advertía que "la revolución genética puede aportar mecanismos para prevenir el cáncer, pero existen todavía grandes incertidumbres y no conocemos el impacto global de estos avances". Establecía las bases del desarrollo de servicios para valorar el riesgo del cáncer genético y su consulta, y designaba al comité nacional de cribado para monitorizar la evidencia sobre el cribado genético poblacional para diferentes cánceres, en especial para el colorrectal, el de mama y el de ovario.

En Europa debe tomarse como referente el documento *25 Recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los test genéticos* del año 2004, procedente de la Dirección General de Investigación de la Comisión Europea[12]. En Estados Unidos, el National Cancer Institute (NHS) ha desarrollado un amplísimo apartado, de libre acceso, revisado y continuamente actualizado, sobre los aspectos genéticos del cáncer[13].

En España no está legalmente reconocida la especialidad médica equivalente a Genética Clínica, aunque legalmente se exige formación específica, de modo que el control de los pacientes con síndromes hereditarios de predisposición al cáncer depende de varias especialidades médicas. Los tests genéticos y la indicación de controles clínicos especiales de por vida encarecen notablemente la asistencia mientras que los recursos económicos no son ilimitados. El impacto psicológico y social de la información que se transmite a portadores sanos, en los que quizá nunca llegue a materializarse la enfermedad neoplásica de riesgo, debe evaluarse cuidadosamente. Existe una necesidad imperiosa de establecer un médico referente, especialmente entrenado en la materia, que integre y coordine la información y los recursos.

En cuanto a la cartera de servicios de la sanidad pública, las competencias sanitarias están transferidas a la práctica totalidad de las comunidades autónomas. Por ello, el desarrollo de la atención a los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer ha sido muy heterogéneo, profundamente marcado por la sensibilidad de cada comunidad ante el problema.

Sin entrar a realizar una revisión detallada, se puede citar a modo de ejemplo que el Plan de Salud de la Generalitat de Catalunya (1999-2001) ya recogía la necesidad de iniciar la búsqueda activa de individuos con alto riesgo de presentar cáncer, y el primer Plan Director de Oncología (2001-2004) estableció como prioridad la identificación de individuos y familias con predisposición hereditaria al cáncer. En Valencia se regula la asistencia sanitaria en casos de cáncer hereditario mediante una orden autonómica que aparece publicada en el Diario Oficial de la Generalitat Valenciana del 18 de marzo de 2005[14].

En Galicia, un informe de Avalia T del año 2002 era favorable al cribado de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* en determinados supuestos, pero advertía de las dificultades, incertidumbres y carencias[15], entre las que destacan las siguientes: "El médico no debe solicitar un análisis genético de ninguno de estos genes si antes no ha explicado al paciente todos los riesgos y limitaciones de los resultados del análisis; es responsabilidad del médico solicitante comunicar personalmente al paciente los resultados del test y explicarle las alternativas e implicaciones existentes en función de los resultados obtenidos; se necesita un entrenamiento específico para los profesionales que van a proporcionar el consejo genético".

El Plan de Saúde 2006-2010 establece como objetivos generales garantizar el acceso a unidades específicas de valoración y al asesoramiento genético para los afectos de cáncer de mama y colorrectal cuando sea preciso[16]. La Ley 8/2008, Ley de Salud de Galicia, en su artículo 12, que versa sobre los derechos relacionados con la prestación de servicios sanitarios por parte del sistema público de salud gallego señala: "Derecho a la utilización de las ventajas de las nuevas tecnologías genómicas dentro del marco legal vigente[17]".

El 30 de marzo de 2001 se creó el Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica que culminó con la creación de la Sección de Cáncer Hereditario en 2003[18], con el razonamiento central de que la Oncología Clínica tiene como objetivo el estudio, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neoplásicas así como su prevención[19,20].

Siguiendo la filosofía de la Sociedad Española de Oncología Médica y las recomendaciones de Avalia T, en Galicia, las Unidades de Consejo Genético para síndromes de predisposición hereditaria al cáncer se han desarrollado preferentemente en el seno de los Servicios de Oncología Médica de la práctica totalidad de los hospitales gallegos de la red pública a partir del año 2001, con profesionales específicamente entrenados y siguiendo la filosofía integradora de la multidisciplinariedad sin superposición.

1.4. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER

Los datos genéticos sobre los síndromes hereditarios de predisposición al cáncer poseen particularidades fundamentales que es necesario conocer para comprender la regulación a la que están sujetos y cómo se teje el entramado asistencial en el que se manejan.

A diferencia de los datos de salud de un proceso morboso determinado y de los factores de riesgo ambientales, los datos genéticos:

- Son permanentes, no modificables y se mantienen a lo largo de toda la vida y tras el fallecimiento.
- Se heredan.
- Se comparten con los familiares consanguíneos.
- Aportan información sobre riesgos para la salud de personas sanas.
- Tienen carácter predictor en términos de probabilidad variable, no de certeza.
- No informan sobre el estado de salud/enfermedad del individuo en un momento concreto.
- Pueden descubrir información inesperada que afecte a terceros.

Las consultas de Consejo Genético interesan a familias completas, tal como se va a demostrar a lo largo de la presente Guía. El inicio del estudio y la derivación de una determinada persona a una Unidad de Consejo Genético (UCG) puede estar indicado tanto por problemas de salud del consultante como por características de su familia siendo el consultante sano y asintomático.

El National Cancer Institute señala[13] como características de los síndromes de cáncer hereditario las siguientes:

En un paciente (independientemente de los datos de la familia):

- Múltiples tumores primarios en el mismo órgano.
- Múltiples tumores primarios en diferentes órganos.
- Cáncer bilateral en órganos pares (mama, riñón...).
- Multifocalidad en el mismo órgano.
- Diagnóstico inusualmente joven para el tipo concreto de tumor.
- Tumores de histología raras.
- Tumores en un sexo habitualmente no afecto (por ejemplo, cáncer de mama en el varón).
- Tumores asociados con otras anomalías genéticas.
- Tumores asociados con malformaciones congénitas.
- Tumores asociados con lesiones precursoras hereditarias.
- Tumores asociados con enfermedades raras.
- Tumores asociados con lesiones cutáneas relacionadas con síndromes de cáncer (por ejemplo, genodermatosis).

En la familia de un paciente:

- Un familiar de primer grado con el mismo cáncer o un cáncer relacionado.
- Dos o más familiares de primer grado con tumores en el mismo órgano.
- Dos o más familiares de primer grado con tumores característicos de un determinado síndrome.
- Dos o más familiares (sin importar grado) con tumores raros.
- Tres o más familiares (sin importar grado) de al menos dos generaciones con tumores del mismo órgano o localizaciones relacionadas.

Estas características indican la conveniencia de ampliar el estudio de la familia mediante la construcción de un árbol genealógico del que se podrá realizar un primer diagnóstico sindrómico. Para construirlo correctamente, debe desplegarse desde el probando o consultante, pero también alrededor de cada caso de cáncer detectado, y recoger los siguientes datos:

- Al menos tres generaciones "completas" con datos incluso de los no afectados.
- Edad actual (o fecha de nacimiento).
- Tipo de tumor, edad en el momento del diagnóstico, segundos y posteriores diagnósticos, si ha lugar.

- Edad al fallecimiento y causa, incluso en los casos en que no fuese cáncer.
- Cáncer primario o metastásico.
- Cáncer bilateral.
- Confirmación diagnóstica obtenida de documentos médicos. Si es posible, informe histológico/anatomopatológico de neoplasias y lesiones asociadas.
- Procesos benignos, malformaciones, anomalías genéticas, del desarrollo, etc., con posible relación del mismo individuo.
- Intervenciones que hayan podido actuar como preventivas.
- Obtener también datos de los familiares no afectados: edad, ocupación (exposición a carcinógenos) patologías de otro tipo, fallecimiento joven de otra causa.
- Lesiones precursoras, lesiones asociadas.

En la actualidad son frecuentes las familias de pequeño tamaño, poco informativas y que, aunque la mayoría de los síndromes hereditarios de predisposición al cáncer (SHPC) siguen un patrón de herencia autosómica dominante, la penetrancia es incompleta.

Tal como afirma el National Cancer Institute de Estados Unidos, pese a los grandes avances en el conocimiento de la genética humana y las grandes herramientas informáticas y estadísticas de las que disponemos en la actualidad, el proceso de asesoramiento genético sigue siendo un arte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tercer libro blanco de la Oncología en España.
2. Instituto Nacional de Estadística. http://www.ine.es/.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARCPress, 2001. http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm Última actualización: 3 de febrero de 2001. Fecha de acceso: 17 de febrero de 2010.
4. Tornarían MV, Colomer R. Etiología del cáncer y carcinogénesis. En: Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, et al. Oncología médica. Madrid: Nova Sicronia Oncología; 1999. p. 17-25.
5. Caldés Llopi Ts. Bases genéticas del Cáncer. En: Sociedad Española de Oncología (SEOM). Cáncer Hereditario. Madrid: Dispublic, D.L.; 2006. p. 65-91.
6. Salazar R, Sánchez EM, González R. Oncogenes y genes supresores. En: Sociedad Española de Oncología (SEOM). Cáncer Hereditario. Madrid: Dispublic, D.L.; 2006. p. 141-8.

7. Lynch HT, La historia del cáncer hereditario. En: Sociedad Española de Oncología (SEOM). Cáncer Hereditario. Madrid: Dispublic, D.L.; 2006. p. 23-62.
8. Herrera L, Kakati S, Gibas L, et al. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. Am J Med Genet. 1986; 25: 473-6.
9. Bodner WS, Bailey CJ, Bodmer J, et al. Localisation of the gene for adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature. 1987; 328: 614-6.
10. Osorio Cabrero A. Genes de baja penetrancia y cáncer. En: Sociedad Española de Oncología (SEOM). Cáncer Hereditario. Madrid: Dispublic, D.L.; 2006. p. 159-73.
11. Plan del Cáncer de NHS.
12. Comisión Europea. EUR 21120 – 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos**.** Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 2004.
13. General Cancer Genetics Information. National Cancer Institute. http://www.cancer.gov/cancertopics/prevention-genetics-causes/genetics; Fecha de acceso: 17 de febrero de 2010.
14. Diario Oficial de la Generalitat Valenciana. Orden de 3 de marzo de 2005, de la Conselleria de Sanitat, por la que se regulan los dispositivos organizativos que realizan consejo genético en cáncer de la Comunitat Valenciana. Disponible en: http://www.docv.gva.es/ portal/portal/2005/03/18/pdf/2005_X2935.pdf.
15. Ruano Raviña A. Susceptibilidad al cáncer de mama y ovario asociada a los genes BRCA1 y BRCA2. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, Avalia T; 2002. Informes de evaluación: INF 2002/03.
16. Plan de Saúde 2006-2010. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia. VG-1248-06.
17. Ley 8/2008, de 10 de julio, Ley de Salud de Galicia. BOE 2020, 21 de agosto de 2008.
18. Sección de Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica. Página web disponible en: http://www.seom.org/seom/secciones-grupos-trabajo/secciones/cancer-familiar-y-hereditario; fecha de acceso: 27 de febrero de 2010.
19. SEOM. III Libro Blanco de la Oncología Médica en España. Madrid: Dispublic S.L.; 2010.
20. Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. (BOE. núm. 45, de 21 de febrero de 2008).

Capítulo 2

ASPECTOS NORMATIVOS, ÉTICOS Y LEGALES DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA Y DE LAS CONSULTAS DE ASESORAMIENTO GENÉTICO

La Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB) define dato genético de carácter personal como "la información sobre las características hereditarias de una persona, identificada o identificable, obtenida por análisis de ácidos nucleicos u otros análisis científicos".

Un dato genético de carácter personal es tanto el obtenido mediante análisis moleculares (ADN/ARN) como por otros medios, tales como la inmunohistoquímica de determinadas proteínas si traducen e identifican la actividad de genes específicos de la línea germinal (característica "hereditaria").

Además define la muestra biológica como "cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona".

2.1. MARCO NORMATIVO FUNDAMENTAL SOBRE EL TRATAMIENTO DE LOS DATOS DE SALUD

El artículo 18 de la Constitución Española (CE) garantiza el derecho a la intimidad personal y familiar, y de él ha derivado el derecho fundamental a la protección de datos como el derecho de toda persona a conocer quién tiene información sobre ella, cuál es dicha información, de dónde proviene y para qué finalidad se va a utilizar. Además, otros derechos fundamentales también deben ser tenidos en cuenta cuando se maneja información genética, tales como: el derecho a la libertad, el derecho al libre desarrollo de la personalidad, el derecho a la dignidad, el derecho a la integridad de las personas y el principio de igualdad de oportunidades[1].

El Convenio 108, de 1981, del Consejo de Europa, define los datos personales referentes a la salud como aquellos que incluyen información sobre la salud pasada, presente y futura, física y mental, de una persona. La información puede hacer referencia a una persona enferma, sana o difunta y, tomando como referente la definición de salud de la OMS, se trataría de información referida al bienestar físico, mental o social, y no sólo a la ausencia de enfermedades o dolencias.

Este mismo convenio dispuso que los datos de salud no podrán tratarse a menos que el derecho interno prevea medidas adecuadas. Para ello en España se desarrollaron dos leyes básicas: la Ley 14/1986, General de Sanidad[2], y la Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica[3].

En cuanto a la protección de datos de carácter personal, es obligatorio tener como referencia en el marco europeo la Directiva 95/46/CE, cuya transposición dio como resultado en España la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (en adelante, LOPD)[4] que ha sido desarrollada por el Real Decreto (RD) 1720/2007[5]. La LOPD es fundamental para el desarrollo de los sistemas de custodia e información de los usuarios de los sistemas sanitarios.

Dos referencias adicionales a considerar son la Ley 16/2003 de cohesión y calidad, que trata lo relativo al sistema de información sanitaria, y la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los servicios públicos.

Por último, a nivel autonómico gallego, el régimen jurídico de la historia clínica de los pacientes está recogido en la Ley 3/2001, de 28 de marzo[6], reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes, modificada por la Ley 3/2005, de 7 de marzo[7]. También hay que considerar entre la normativa fundamental la Ley 8/2008 de 10 de julio, de Salud de Galicia[8], y el Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el cual se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica[9].

2.2. PUNTOS BÁSICOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LOS DATOS DE SALUD

La Ley 15/1999, LOPD, define su objeto central, el dato de carácter personal, como cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables[10]. El **capítulo 3** se dedica a las definiciones y entre ellas interesa destacar dos más: "fichero" como "todo con-

junto organizado de datos de carácter personal, cualquiera que fuere la forma o modalidad de su creación, almacenamiento, organización y acceso" y "afectado o interesado" como "persona física titular de los datos que sean objeto del tratamiento a que se refiere el apartado c) del presente artículo".

El artículo 7 de la LOPD considera como "datos especialmente protegidos" los datos de carácter personal que hagan referencia al origen racial, a la salud y a la vida sexual, que sólo podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando, por razones de interés general, así lo disponga una ley o el afectado consienta expresamente[11].

El artículo 197 del Código Penal[12] vigente considera delito *per se* el acceso no autorizado a datos reservados de carácter personal o familiar de otro que se hallen registrados en ficheros o soportes informáticos, electrónicos o telemáticos, o en cualquier otro tipo de archivo o registro público o privado. En Galicia, la historia clínica electrónica se desarrolló en el sistema IANUS, y el Decreto 29/2009 se dedica íntegramente a regular el uso y el acceso[9].

Para lo que interesa a la actividad de asesoramiento genético, en la que es necesario reconstruir y confirmar múltiples datos de los distintos miembros de la unidad familiar, no sólo del consultante, hay que señalar que aun cuando en la práctica el sistema pueda permitir acceder en determinadas circunstancias a la historia clínica (HC) de terceros, la normativa es muy estricta en cuanto a los supuestos que permiten el acceso y señala que se habilita a los profesionales sanitarios que intervengan en su asistencia directa en los distintos niveles de prestación (art. 8). Es decir, sólo si se presta directamente asistencia clínica a cada uno de los miembros de la familia o sólo con su autorización por escrito podrá el profesional médico acceder a su historia clínica electrónica y los datos que en ella se contienen.

En cuanto a la posibilidad de acceso por investigación se señala que "únicamente puede llevarse a cabo para proyectos de investigación científicamente aprobados".

Cuestión aparte es el acceso a datos de personas fallecidas, ya que en este supuesto la Ley 41/2002 de autonomía del paciente hace observar que los centros sanitarios y los facultativos de ejercicio individual sólo facilitarán el acceso a la HC de los fallecidos a las personas vinculadas a ellos, por razones familiares o de hecho, salvo que el fallecido lo hubiese prohibido expresamente y así se acredite. Y señala que, en cualquier caso, el acceso de un tercero a la historia clínica motivado por un riesgo para su salud se limitará a los datos pertinentes.

En el caso de muestras biológicas de personas fallecidas, la referencia legal pertenece a la Ley 14/2007, LIB, que en su artículo 48 establece que en el ámbito sanitario se podrán obtener y analizar muestras de personas fallecidas siempre que puedan resultar de interés para la protección de la salud, salvo que el fallecido lo hubiese prohibido expresamente en vida y así se acredite. A tal fin serán consultados los documentos de instrucciones previas y, en su defecto, el criterio de los familiares más próximos del fallecido.

El acceso de los familiares biológicos a la información derivada del análisis genético del fallecido se limitará a los datos genéticos pertinentes para la protección de la salud de aquéllos.

A efectos de protección de datos, hay que señalar que, mientras la persona física relacionada con el dato sea identificable, salvo que se requieran esfuerzos desproporcionados para identificarla, el dato debe seguir considerándose como dato personal, protegido por la normativa correspondiente. Es decir, que una muestra biológica, por ejemplo sangre o tejido conservado en parafina o congelado, anónima pero con posibilidad de identificación futura, codificado o reversiblemente disociado, habida cuenta de que la identificabilidad del sujeto fuente es posible, debe considerarse como dato de carácter personal a efectos de tratamiento legal.

2.3. DERECHOS GENERALES DE LOS USUARIOS DEL SISTEMA PÚBLICO ACERCA DEL MANEJO DE SUS DATOS DE SALUD EN GALICIA

En nuestra comunidad autónoma, los derechos de los usuarios se recogen en la Ley 8/2008 de Salud de Galicia, en su capítulo III. A efectos de asesoramiento genético, destacan los siguientes:

- Derechos relacionados con la integridad e intimidad de las personas. La intimidad es un derecho fundamental establecido por el artículo 18 de la CE, y figura de forma explícita en toda la normativa al efecto, haciendo contar que todo el personal que acceda a los datos queda obligado al deber de secreto de forma permanente, de forma que la infracción está reconocida como delito en el artículo 1999 del vigente Código Penal[12].
- Derechos relacionados con el acompañamiento del paciente.
- Derechos relacionados con la autonomía de la decisión del paciente y a su capacidad de decisión una vez informado (art. 8 de la LO

41/2002, art. 8 de la Ley 8/2008). Incluye el reconocimiento de los derechos sobre las muestras, que en general se puede sintetizar como el reconocimiento de la titularidad de las muestras en la persona de la cual se han extraído, también contemplado en la Ley 14/2007.

- Derechos relacionados con la confidencialidad y con la información. Incluyen: el derecho a la autodeterminación informativa, es decir, a conocer la información pero también a no ser informado (art. 9 de la Ley 8/2008); el derecho a la seguridad de los ficheros (LO 15/1999, Ley 16/2003); el derecho a la confidencialidad de su genoma y a que éste no pueda ser utilizado para ninguna forma de discriminación; y el derecho a la información sobre su proceso asistencial.
- Derechos relacionados con la documentación sanitaria, que incluyen el derecho a obtener un informe una vez finalizado su proceso asistencial y a que se le faciliten informes o certificados acreditativos de su estado de salud.
- Derechos relacionados con las sugerencias y reclamaciones.
- Derechos relacionados con la prestación de servicios sanitarios por parte del Sistema Público de Salud de Galicia (art. 12). En su punto 4 señala: "Derecho a la utilización de las ventajas de las nuevas tecnologías genómicas dentro del marco legal vigente".
- Derechos relacionados con la participación.
- Derechos relacionados con los grupos especiales.

2.4. NORMATIVA ESPECÍFICA SOBRE DATOS GENÉTICOS DE CARÁCTER PERSONAL

El manejo de datos genéticos de las personas como datos especialmente sensibles encuentra amparo en numerosas referencias internacionales, como la Declaración Universal de los Derechos Humanos, el Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y las Libertades Fundamentales, el Convenio para la Protección de las Personas con respecto al tratamiento automatizado de Datos, de 28 de enero de 1981, la Convención sobre los Derechos del Niño, la Resolución del Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas sobre Privacidad Genética y No Discriminación 2001/39, del 26 de julio de 2001 y 2003/232 del 22 de julio de 2003, la Declaración Universal de la UNESCO sobre la Diversidad Cultural, del 2 de noviembre de 2000, la Declaración Universal sobre el

Genoma Humano y los Derechos Humanos del 11 de noviembre de 1997, Asamblea General de las Naciones Unidas, 9 de diciembre de 1998 y un largo etcétera.

La Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea y el Convenio de Oviedo sobre Derechos Fundamentales y Biomedicina[13], integrado en el ordenamiento jurídico español en el año 2000, prohíben la discriminación por razones genéticas y se establece que el acceso a esta información y su uso (médico o de investigación) precisa siempre del consentimiento del individuo.

En el año 2004, la Comisión Europea, Dirección General de Investigación, Unidad C3, publica el documento 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos[14]. Las recomendaciones 6 a 19 versan sobre la realización de tests genéticos en los sistemas sanitarios y, entre ellas, cabe destacar la número 17, que considera que los estados miembros deben establecer un marco normativo más explícito que rija el desarrollo de los tests genéticos. En España, la Ley 14/2007 de 3 de julio, de investigación biomédica[15], LIB, dedica todo el título V a regular los análisis genéticos.

El Grupo de Trabajo del Artículo 29, en el Documento de Trabajo sobre los datos genéticos de 2004[16] advierte: "Considerando la extrema singularidad de los datos genéticos y su relación con la información susceptible de revelar el estado de salud o el origen étnico de las personas, conviene tratarlos como datos especialmente sensibles de acuerdo con el artículo 8 de la Directiva 95/46/CE y han de ser objeto de la protección reforzada prevista por la Directiva y las leyes de transposición".

El dato genético de carácter personal presenta unas características que lo singularizan frente a otros datos de salud[17]:

- El dato genético identifica el carácter único de cada individuo y, puesto que el código genético de cada persona es exclusivo, pueden identificar a la persona física.
- Se heredan y se comparten por lo que puede dar información sobre terceras personas y, por lo tanto, afectar a los derechos e intereses de terceros; de hecho, en relación con el concepto de "familia genética", la Recomendación 97[5] considera "datos genéticos" a los relativos al patrón hereditario de un grupo de individuos emparentados.
- Dan información en personas asintomáticas y, en concreto, los ligados a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer son marca-

dores de riesgo pero no definitivos en cuanto a la materialización de ese riesgo.

- Puede generar nuevos usos o investigaciones cuyas posibilidades se desconocen en el momento de la recogida de los datos.
- Podría llegar a ser un elemento de discriminación si la información derivada se utiliza en un contexto inapropiado. En este sentido, la Carta de Derechos Fundamentales de la UE prohíbe toda discriminación, en particular, la ejercida por razón de características genéticas.

La implantación de la gestión electrónica de los historiales médicos ha venido a añadir más complejidad al tema, ya que es un hecho bien conocido que las redes de información enlazadas entre sí amplían enormemente la cantidad de usuarios del sistema que podrían acceder a los datos en él contenidos.

Como consideraciones relevantes, que afectan al tratamiento de los datos de salud en este contexto, cabe citar las siguientes:

La Recomendación 97[5] del Consejo de Europa, citada, destaca la conveniencia de determinar diferentes tipologías de datos, así como de los accesos que van a poder realizarse a las diferentes tipologías de datos de salud[18].

El Grupo de Trabajo de Berlín (Internacional Working Group on Data Protection in Telecommunications)[19], en su documento de trabajo sobre disponibilidad en línea de archivos electrónicos de salud (2006), ha considerado que los datos genéticos o psiquiátricos deberían ser excluidos del procesamiento en línea, o bien aplicarse sistemas de encriptación. Se reitera la conveniencia de que sólo personal médico pueda acceder a ciertos datos especialmente sensibles del historial clínico electrónico y se aconseja que se estudie la posibilidad de que el propio paciente, titular de los datos, pueda conocer qué accesos se han producido respecto a aquéllos (trazabilidad).

Finalmente, el Grupo del Artículo 29[20], en su documento de trabajo sobre el tratamiento de datos personales relativos a la salud en los historiales médicos electrónicos (2007), parte de la prohibición general de accesos para otras finalidades diferentes de las previstas en el artículo 8.3 de la Directiva 95/46/CE[21], y recomienda la distinción clara de funciones y competencias de los usuarios con acceso a la información, así como el establecimiento de mecanismos de control, entre los cuales, la encriptación de los datos no sólo para la transferencia o transporte de

datos, sino también para su almacenamiento, en determinados casos. Se reitera además la conveniencia de que el paciente pueda conocer los accesos realizados a su historia clínica, como garantía para la autodeterminación informativa.

Como ya se ha mencionado, en España, la LIB tiene como objeto establecer los requisitos que deben cumplir las instituciones y las personas que realicen los análisis genéticos y que traten o almacenen datos genéticos de carácter personal y muestras biológicas. Todo personal implicado en el manejo de material y datos genéticos debe conocer el contenido de esta ley, que no va a reproducirse en estas páginas dada su extensión.

Como puntos fundamentales de su título V se citan los siguientes:

- Los análisis genéticos están indicados para la identificación del estado de afectado, de no afectado o de portador de una variante genética que pueda predisponer al desarrollo de una enfermedad específica de un individuo o condicionar su respuesta a un tratamiento concreto.
- Se exige consentimiento informado previo, expreso, específico y por escrito, para la obtención de la muestra para un análisis genético. La información mínima que debe proporcionarse comprende la siguiente:
  - Finalidad del análisis genético.
  - Lugar de realización del análisis y destino de la muestra biológica al término del mismo.
  - Personas que tendrán acceso a los resultados.
  - Advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados.
  - Advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares.
  - Compromiso de suministrar consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.
- Se establece la obligación de obtener consentimiento expreso y específico para revelar los datos genéticos a terceros (por ejemplo, familiares, incluso con interés propio).
- Se recuerda el deber de confidencialidad: el personal sólo puede acceder a los datos genéticos en el ejercicio de sus funciones, cuando sea pertinente para la asistencia que está prestando al paciente o usuario sano, y quedará sujeto al deber de secreto de forma permanente.

- Establece un periodo mínimo de conservación de los datos en cinco años y la posibilidad de cancelación de los mismos a solicitud del usuario al transcurrir ese periodo.

2.5. BIOÉTICA EN LA PRESTACIÓN DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO

La ley del 12 de julio de 1974 (Ley Pública 93-348) dio lugar a la creación de la Comisión Nacional para la Protección de Investigación Biomédica y de Comportamiento. Uno de los objetivos de la Comisión fue determinar los principios éticos básicos que deben regir la investigación biomédica y de comportamiento que incluya sujetos humanos y desarrollar las directrices a seguir para garantizar que tal investigación se lleve a cabo de acuerdo a esos principios. Para lograr esto, se pidió a la Comisión que considerara la distinción entre la investigación biomédica y de comportamiento y la práctica médica común y aceptada. Las conclusiones de esta comisión se recogen en el Informe Belmont[22].

En el presente capítulo, se tiene en cuenta este informe por su relevancia en el campo de la bioética y porque en su introducción realiza un análisis que posee especial relevancia en el campo de la genética del cáncer en el momento actual: la distinción entre investigación y práctica, en ocasiones, es vaga, en parte porque con frecuencia ambas concurren y en parte porque a las desviaciones notables de la práctica normal a menudo se les llama "experimental" cuando los términos "experimental", "investigación" y "práctica asistencial" no están definidos con claridad.

Como regla general, el término "práctica" se refiere a intervenciones diseñadas solamente para acentuar el bienestar de un paciente o cliente y con expectativas razonables de éxito. El propósito de la práctica médica o de comportamiento es proporcionar diagnóstico, tratamiento preventivo o terapia a individuos particulares. En contraste, el término "investigación" se refiere a una actividad diseñada para probar una hipótesis, lograr conclusiones y, en consecuencia, desarrollar o complementar el conocimiento general (expresado, por ejemplo, en teorías, principios y declaraciones de relaciones). La investigación se describe generalmente en un documento formal que establece un objetivo y una serie de procedimientos diseñados para alcanzarlo.

Cuando un médico aporta nuevas prácticas a la comúnmente aceptada, la innovación, por sí misma, no constituye una investigación. El

hecho de que el procedimiento sea "experimental" en el sentido de que es nuevo, no ha sido suficientemente probado o es diferente, no lo coloca automáticamente en la categoría de investigación. Sin embargo, los procedimientos de este tipo, radicalmente nuevos, deberían ser objeto de investigación formal en sus primeras etapas para determinar si son seguros y efectivos.

La investigación y la práctica se pueden llevar a cabo juntas cuando la investigación está diseñada para evaluar la seguridad y eficacia de una terapia. Esta necesidad no ocasiona ninguna confusión sobre si la actividad requiere inspección. La regla general es que si hay un elemento de investigación en una actividad, dicha actividad debe someterse a inspección como protección para los sujetos humanos.

La actividad de Asesoramiento Genético para síndromes de predisposición hereditaria al cáncer entra dentro de la práctica asistencial normal. Sin embargo, por una parte, hay que considerar que muchas actuaciones de prevención primaria y secundaria poseen un nivel de evidencia científica bajo en el momento actual, y que la observación de la evolución a largo plazo de los sujetos que se controlan aportará nuevos datos que ayuden en el futuro a consolidar o descartar estas estrategias; por otra parte, los datos que se obtienen de familias completas contribuyen en sí mismos a la investigación, tal como puede ser la clasificación de variantes de significado incierto encontradas en los genes que se estudian; además, los datos clínicos e incluso genéticos completos de estas familias pueden dirigir futuras investigaciones.

En el Informe Belmont se definen los "principios éticos básicos" como aquellos conceptos generales que sirven como justificación básica para los diversos principios éticos y evaluaciones de las acciones humanas.

Entre los principios básicos aceptados generalmente en nuestra tradición cultural, tres son particularmente apropiados a la ética de investigaciones que incluyen sujetos humanos: los principios de respeto a las personas o de autonomía, el principio de beneficencia y el principio de justicia, a los que diversos autores añaden el principio de no maleficiencia. Su aplicación a la prestación del asesoramiento genético podría resumirse del siguiente modo.

Principio de autonomía o respeto a las personas

El acceso al consejo genético debe ser libre y no impuesto. Debe respetarse siempre el derecho a no saber de cada uno de los individuos

que se consideran de riesgo, máxime cuando la información de su existencia procede de terceros.

El proceso de asesoramiento genético ha de ser un proceso no directivo durante el cual el profesional proporciona toda la información necesaria para que, según el estado del arte, el individuo consultante pueda tomar las decisiones que le conciernen.

Principio de beneficencia

El concepto de tratar a las personas de una manera ética implica no sólo respetar sus decisiones y protegerlos de daños, sino también procurar su bienestar. En este documento, la beneficencia adopta un carácter obligatorio.

En el asesoramiento genético en cáncer, el profesional no debe dejarse llevar por el principio de beneficencia, que tiene que quedar supeditado al de autonomía y al de no maleficencia.

Principio de no maleficencia

Nace del mandamiento hipocrático de "no hacer daño", que ha sido un principio fundamental de la ética médica durante muchos años. Claude Bernard lo extendió al campo de la investigación afirmando que uno no debe lastimar a una persona, no importa qué beneficios pudiera traer a otros. Sin embargo, incluso el evitar daño requiere saber qué es dañino, y en el proceso de obtener esta información las personas pueden exponerse al riesgo de daño. Esto es particularmente cierto en el campo del consejo genético, considerando que las alteraciones genéticas relacionadas con los síndromes de predisposición al cáncer suponen un riesgo, pero no una certeza, por lo que debe considerase el daño psicológico, la inquietud que va a generarse en una persona que quizá nunca se haya planteado su caso como de riesgo hereditario.

No hay reglas generales, pero quizá una aproximación gradual y la evaluación muy cuidadosa ponderando los eventuales beneficios y perjuicios en cada caso concreto ayude a realizar un abordaje más indicado de forma individualizada.

En el caso de menores de edad, deben aplicarse las normas generales sobre capacidad de decisión de éstos en cuanto a los aspectos de salud se refiere, pero tener en cuenta que, sólo en aquellos casos en los que se está estudiando un síndrome que se manifieste fenotípicamente en la infancia, puede justificarse realizar estudios genéticos a los niños. En el

resto de los casos, el estudio debería demorarse hasta la edad teórica en la que, de resultar portadores, correspondería el inicio de medidas preventivas específicas[23,24].

Principio de justicia

El principio de justicia se articula en el sentido de "justicia en la distribución" o "lo que se merece". Otra manera de interpretar el principio de justicia es que los iguales deben tratarse con igualdad. Sin embargo, esta idea requiere explicación. ¿Quién es igual y quién no lo es? ¿Qué consideraciones justifican una distribución que no sea equitativa?

En consejo genético merece la pena diferenciar los siguientes apartados:

a) Justicia en el acceso: los estudios genéticos tienen unos costes elevados pero, dado que se ha aceptado el asesoramiento genético en cáncer como prestación sanitaria pública, es necesario garantizar que no se produzcan desigualdades sociales, territoriales ni clínicas en el acceso a estos servicios.

Todos los que cumplan determinados criterios de sospecha definidos *a priori* deben poder acceder a este servicio si así lo desean.

b) Justicia distributiva: es necesario tener en cuenta los elevados costes de estos estudios, y ser capaces de diferenciar lo que es un estudio genético para diagnóstico (utilidad clínica aceptada por las sociedades científicas) cuyos costes corren a cargo del sistema nacional de salud, de lo que es un estudio que sólo tiene una finalidad de investigación, bien sea en el sentido estricto o bien porque no ha demostrado una utilidad clínica.

c) Derecho a la no discriminación: tanto las dos declaraciones de la UNESCO como el Convenio de Oviedo prohíben la discriminación por razones genéticas en todos los ámbitos: sociales, laborales, aseguradoras, etc. Sin embargo, el acceso de terceros a la información genética de un individuo o el conocimiento en su entorno de su estado de portador probablemente genere una estigmatización debido a su entorno social, familiar o el propio sistema sanitario.

A este respecto, en una conferencia pronunciada en la Jornada sobre el Nuevo Reglamento sobre Protección de Datos en el Sector Sanitario del 15-05-2008, D. Antonio Troncoso, director de la Agencia de Protección de

Datos (APD) de la Comunidad de Madrid hizo constar que "la mejor forma de garantizar la asistencia es velar por la confidencialidad. Cuando un paciente piensa que lo que se dispone a contar a su médico va a ser de conocimiento general por toda el área sanitaria del hospital, lo primero que hace es no revelarle información" por lo que: "sería importante establecer niveles de acceso a la información sanitaria y protocolos de seguridad".

2.6. PARTICULARIDADES CLÍNICAS Y ASISTENCIALES DE LAS UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO

En España no existe la especialidad médica en Genética Clínica o similar

La Ley 14/2007 en sus artículos 55 y 56 obliga a que el profesional que realice o coordine el consejo genético ofrezca una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el sujeto a la vista de aquél.

Obliga a que todo el proceso de consejo genético y la práctica de análisis genéticos con fines sanitarios sean realizados por personal cualificado en centros acreditados que reúnan los requisitos de calidad que reglamentariamente se establezcan al efecto.

Aunque existen proyectos para acreditar una especialización médica en este sentido, lo cierto es que por el momento no existe y la cualificación de los profesionales que intervienen se obtiene de diversos cursos postgrado como los auspiciados por la Sociedad Española de Oncología Médica y promovidos por la Sección de Cáncer Hereditario de la misma[25].

La Asociación Española de Genética Humana ha desarrollado una propuesta acreditadora de profesionales de diferentes disciplinas (biólogos, farmacéuticos, químicos y bioquímicos) expertos en la materia[26].

La historia clínica de la Unidad de Genética no es una historia clínica convencional

Entre otras consideraciones, es necesario observar que se trata de una historia familiar completa, que forzosamente debe recoger los datos personales, clínicos y genéticos de todos o la mayor parte de los familiares implicados para poder llevar a cabo con éxito el diagnóstico sindrómico y guiar el genético/molecular de los diferentes individuos.

Aunque inicialmente estos datos son facilitados por el consultante, que por lo tanto ya los conoce, lo cierto es que muy a menudo la información que aporta es insuficiente y es necesario ir ampliándola con nuevos datos obtenidos de los miembros de la familia uno a uno, que no deben compartir necesariamente para la adecuada asistencia médica. Por otro lado, el facultativo tiene igualmente obligación de secreto y reserva de los datos de terceros con cada miembro individual de la familia, tal como se ha justificado anteriormente.

La base fundamental de la Unidad de Genética es el árbol genealógico, el pedigrí, con datos personales, clínicos y moleculares de cada uno de sus miembros. Sin embargo, la LIB, en su artículo 51, establece la obligación de archivar y comunicar los datos genéticos de cada miembro de la familia de forma independiente. Es probable que el desarrollo reglamentario de la LIB solvente esta dificultad pero, en tanto no se publique, es necesario ser prudente en el manejo de la historia familiar y aplicar de forma estricta los principios de acceso y reserva de datos de terceros.

Otros aspectos de controversia no resueltos son los que tratan sobre algunas herramientas indispensables de uso en la consulta de genética, tales como los programas específicos de construcción de árboles genealógicos (Cyrillic, Progeny), la representación gráfica de esos árboles, las bases de datos para unificar familias, las bases de datos de mutaciones toda vez que algunas de ellas son específicas de una unidad familiar, la agrupación de informes médicos que corroboran los diagnósticos, etc. La ubicación que debe darse a todos esos datos no está clara en absoluto, ya que en la historia de un determinado sujeto no deben figurar datos de salud de otras personas, identificadas o identificables, a los que se accedería continuamente de forma no pertinente.

En Galicia, el artículo 4 del Decreto Autonómico 29/2009 establece que los profesionales que necesiten cumplimentar o consultar la historia clínica electrónica de un paciente o usuario utilizarán IANUS como principal herramienta de trabajo, sin perjuicio de que determinados departamentos, por sus especiales necesidades, utilicen "herramientas informáticas específicas, siempre que figuren incluidas en el catálogo corporativo de aplicaciones y sistemas informáticos de la Consellería de Sanidad", por lo que deberán estar integradas con el sistema de información IANUS, desde donde será posible consultar la información clínica generada por las mismas.

La historia clínica de la Unidad de Genética contiene datos genéticos

Como ya se ha mencionado, son numerosas las referencias que amparan el enfoque de datos de especial protección dentro de la historia clínica. Varias comunidades autónomas han desarrollado sistemas de especial protección para los datos genéticos de sus usuarios con mecanismos de acceso especialmente controlado y restringido, creando incluso historias clínicas específicas paralelas[27].

En Galicia, el Decreto 29/2009 que regula el acceso a la historia clínica establece en su artículo 16 la posibilidad de creación de módulos de especial protección "a través del sistema IANUS se establecerán progresivamente mecanismos que permitan al paciente o usuario determinar un módulo o módulos de información clínica que puedan contener aquellos datos considerados de especial custodia o intimidad en las áreas de genética, (...)". Así mismo, da el plazo de un año para el desarrollo de estos mecanismos[9] pero por el momento no se han implementado.

Probablemente estos mecanismos electrónicos, al igual que los que permitan ir integrando los programas específicos utilizados en las UCG como los referidos en el apartado anterior, se encuentren en diferentes fases de desarrollo en la actualidad y se irán incorporando en el futuro en la práctica asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Constitución Española de 1978.
2. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/legislacion/normativa_estatal/common/pdfs/E.15-cp—Ley-14-86-c—General-de-Sanidad.pdf. Fecha de acceso 15.04.2010.
3. Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274; 40126-33.
4. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE núm. 298, 43088- 99.
5. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de Desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/rd1720-2007.html.
6. Ley 3/2001, de 28 de marzo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes. Diario Oficial de Galicia.

7. LEY 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001, de 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes. BOE, 93, 13364-9.
8. Ley 8/2008 de 10 de julio, de Salud de Galicia, BOE núm. 202, de 21 de agosto de 2008, 35080-115.
9. Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica. DOG núm. 34 de 18 de febrero de 2009, 3292-6.
10. Art 3, Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE núm. 298, 43088-99.
11. Art 7.3 Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE núm. 298, 43088-99.
12. Código Penal Español. Aprobado por Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre. Actualizado a diciembre de 2007.
13. Convenio Europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina: Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Versión española transcrita de la edición impresa publicada por la Imprenta del Ministerio de Asuntos Exteriores de España (Depósito Legal M-10.383-1997), 19 páginas.} Transcrita de la edición digital de Proyecto Filosofía en español.
http://www.filosofia.org Proyecto Filosofía en español http://www.filosofia.org.
14. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. Comisión Europea. EUR 21120 – Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. 2004.
15. Ley 1472007 de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE núm. 159 de 4 de julio de 2007, 28826-48.
16. Artículo 29 - Grupo de Trabajo sobre Protección de Datos. Comisión Europea, G. Mercado Interior, Dirección de libre circulación de la información y protección de datos.
http://europa.eu.int/comm/internal_market/en/dataprot/wpdocs/index.htm. Fecha de acceso: 04 de abril de 2010.
17. Green MJ, Botkin JR. "Genetic exceptionalism" in medicine: clarifying the differences between genetic and nongenetic tests. Ann Intern Med. 2003; 138: 571-5.
18. Recomendación Nº (97) 18 Y Exposición De Motivos Del Comité De Ministros A Los estados miembros relativa a la protección de datos de carácter personal, recogidos y tratados con fines estadísticos.
https://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/legislacion/consejo_europa/recomendaciones/common/pdfs/Recomendacion_97_18_Estadisticas.PDF. Fecha de acceso: 16 de abril de 2010.
19. Internacional Working Group on Data Protection in Telecommunications http://www.edps.europa.eu/EDPSWEB/edps/EDPS?lang=es. Fecha de acceso 15 de abril de 2010. 4th. International Conference of Information Comissioners, 2006. http://www.edps.europa.eu/EDPSWEB/webdav/site/mySite/shared/Documents/EDPS/Publications/Speeches/2006/06-05-23_ICIC_2006_Manchester_EN.pdf.

20. Documento de trabajo sobre el tratamiento de datos personales relativos a la salud en los historiales médicos electrónicos (HME).
http://ec.europa.eu/justice_home/fsj/privacy/docs/wpdocs/2007/wp131_es.pdf
Fecha de acceso 15.04.2010
http://ec.europa.eu/justice_home/fsj/privacy/workinggroup/wpdocs/2007_en.htm.
21. Directiva 95/46/CE del parlamento europeo y del consejo de 24 de octubre de 1995 relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.
https://www.sede.fnmt.gob.es/sede/normas/Directiva-95-46-CE.pdf Fecha de acceso: 16.04.2010.
22. Informe Belmont: principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación. Reporte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento.
http://www.brynmawr.edu/grants/RCR/RCRspan/RCRBelmontReport.htm.
23. Geller G, Botkin JR, et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer. The process and content of informed consent. JAMA. 1997; 277: 1467-74.
24. Elger BS, Harding TW. Testing adolescents for a hereditary breast cancer gene (BRCA1): respecting their autonomy is in their best interest. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 154: 113-9.
25. Sección de cáncer hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica.
http://www.seom.org/socios-y-profesionales/secciones-comisiones-grupos/secciones/cancer-familiar-y-hereditario.
26. Asociación Española de Genética Humana.
http://www.aegh.org/.
27. Oncoguía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. © Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques. OG 01/ 2006.
http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/og0601esex.pdf
Fecha de acceso: 18.04.2010.

Capítulo 3

PROCESOS DE ASESORAMIENTO GENÉTICO Y ESTUDIOS MOLECULARES

3.1. DEFINICIONES E INDICACIONES

Consejo o Asesoramiento Genético

La American Society of Human Genetics[1] define el asesoramiento genético como un proceso de comunicación no directivo que trata con los problemas asociados con la aparición o con el riesgo de aparición de una enfermedad genética en la familia. El objetivo es proporcionar la suficiente información a los afectados y sus familiares para que puedan comprender y tomar decisiones en los siguientes aspectos:

- Entender los aspectos médicos de la enfermedad o del síndrome, incluyendo el diagnóstico, las posibles causas y el manejo médico actual.
- Diferenciar como la carga genética contribuye a la enfermedad o al síndrome y el riesgo de transmisión a los familiares.
- Comprender las opciones para enfrentarse al riesgo de transmisión.
- Elegir la actuación más adecuada en función del riesgo, la dinámica familiar, sus principios éticos o religiosos, etc.
- Adaptarse de la mejor manera posible a la enfermedad y al riesgo de transmitirla.

A grandes rasgos, los puntos fundamentales del Asesoramiento Genético en Cáncer podrían enumerarse como**:**

- Estimación de riesgo genético familiar.
- Indicación o desestimación de pruebas genéticas moleculares.
- Estimación de riesgo individual.

- Estrategias de prevención primaria.
- Estrategias de prevención secundaria.
- Asesoramiento sobre el manejo de eventual cáncer diagnosticado.
- Asesoramiento sobre la descendencia.

Estimación de riesgo genético familiar

Esta valoración, que es indispensable, puede incluir o no la realización de un estudio genético, y debe ponderar la concurrencia de factores genéticos y factores individuales de origen ambiental o desconocido, que deben tomarse en cuenta a la hora de realizar las recomendaciones finales para un determinado individuo dentro de la familia.

El diagnóstico de la existencia de un determinado síndrome de predisposición hereditaria al cáncer (SPHC) en la familia se basa en el estudio del pedigrí familiar, valorando la concurrencia de determinados criterios definidos *a priori*, aceptados en la comunidad científica, tales como los Criterios de Ámsterdam o los Criterios de Síndrome de Cáncer de Mama-Ovario Hereditarios.

Existen modelos matemáticos que han mejorado la predicción y detección de mutaciones en una determinada familia. Básicamente son de dos tipos: modelos de regresión logística y modelos basados en el teorema de Bayes; la mayoría son de libre acceso en Internet (**Cap. 7**) y pueden proporcionar una ayuda inestimable en muchos casos, aunque su uso a veces es complejo y pueden suponer un notable consumo de tiempo adicional.

La predisposición genética para el cáncer de una determinada familia debe establecerse en función de criterios clínicos, asumiendo que el diagnóstico molecular podrá confirmar una parte de esos casos pero no descartar el resto. La construcción adecuada de un árbol genealógico es fundamental para la correcta identificación de las familias de riesgo, cuyo criterio fundamental puede resumirse como "la agrupación de casos de cáncer característicos que siguen un patrón de herencia mendeliano".

Indicaciones del estudio molecular

Según la American Society of Clinical Oncology (ASCO)[2], el estudio genético sólo debe ofrecerse cuando se cumplen todas las siguientes condiciones:

- El individuo pertenece a una familia de alto riesgo de cáncer hereditario por criterios clínicos.

- Existen alternativas de diagnóstico precoz o medidas reductoras del riesgo que puedan influir en el manejo asistencial del individuo o sus familiares.
- Se puede garantizar con fiabilidad la interpretación del resultado de la determinación genética.

Beneficios, riesgos y limitaciones

Beneficios

- Permite el ajuste del riesgo y la reducción de la incertidumbre en pacientes o familias que cumplen criterios clínicos estrictos de alto riesgo.
- Ayuda a la toma de decisiones conductuales y sobre estilo de vida.
- Informa y permite asesorar a familiares sanos.
- Pese a que la probabilidad de identificar una mutación sea relativamente baja *a priori*, la importancia clínica de tal identificación puede ser muy elevada por el riesgo que confiere a los portadores, siendo el principal criterio que discrimine el riesgo entre los miembros de la familia.

Riesgos

- Puede generar trastornos psicológicos como ansiedad, depresión o sentido de culpa.
- Pérdida de la privacidad.
- Riesgo de discriminación.
- Posible falsa sensación de seguridad.

Limitaciones

- No todas las mutaciones que presentan un riesgo se pueden detectar.
- Para un mismo tipo de cáncer en la familia los genes implicados pueden ser muy diferentes.
- Algunas mutaciones son de difícil interpretación.
- En muchos casos en los que se cumplen criterios de alto riesgo, el estudio molecular resulta no informativo. Por lo tanto, no identificar una mutación genética responsable no equivale a afirmar que el cáncer de la familia no tiene predisposición hereditaria, de modo que es necesario definir la susceptibilidad hereditaria al cáncer mediante cri-

terios clínicos y asumir que sólo en una parte de los casos se llegará al diagnóstico molecular.
- La mutación de mismo gen, trasmitido de forma hereditaria, puede manifestarse mediante el desarrollo de tumores muy diferentes.
- Los resultados del estudio molecular indican una probabilidad, nunca una certeza.
- Muchas de las medidas de intervención no tienen una eficacia probada.

3.2. PROCESO DE ASESORAMIENTO O CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER

Una vez los pacientes y familias acceden a una unidad de consejo genético, el proceso de consejo genético se realiza de forma escalonada, objetiva, gradual, completa y adaptada al nivel de comprensión del individuo o la familia, en varias etapas que comprenden al menos dos o tres visitas (Algoritmo 1).

El proceso es básicamente el mismo, aunque se adapta a la situación personal, que es ligeramente diferente para el individuo según la familia de la que procede:

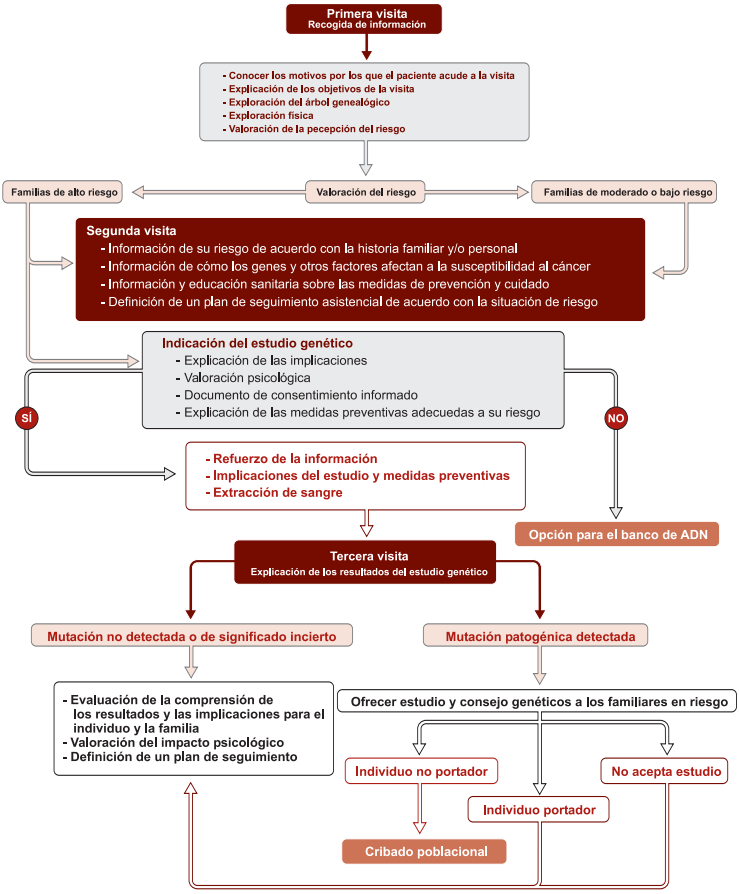
- Familia no estudiada, que aborda por primera vez la consulta.
- Familia estudiada, sin mutación causal identificada ni posibilidades de obtenerla.
- Familia estudiada y mutación causal identificada.

Primera visita

El objetivo es obtener datos para la valoración del riesgo. Tras esta visita se debería conseguir clasificar clínicamente a la familia como de alto riesgo, riesgo moderado o bajo riesgo, aunque en muchas ocasiones son necesarias visitas ulteriores para comprobar la información o aportar datos adicionales.

Actividades y elementos

- Conocer los motivos por los que acuden a la visita y la percepción del riesgo. La percepción del riesgo de un individuo puede ser el factor más importante, ya que puede determinar sus decisiones sobre la adherencia a las recomendaciones médicas[3,4].



Adaptación de: OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario, junio 2006. www.aatrm.net

Algoritmo 1. Organigrama de consultas y sus contenidos.

- Explicación de los objetivos de la visita.
- Elaboración del árbol genealógico.
- Recoger información de tres generaciones como mínimo: familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos), segundo grado (abuelos, tíos, sobrinos), tercer grado (primos).
- Registrar la edad actual de todos los familiares y la edad de defunción de los fallecidos (incluyendo los abortos).
- Documentar todos los casos de cáncer (o enfermedades relacionadas) indicando tipo y edad en el momento del diagnóstico, órgano donde se originó el tumor, número de tumores, histología y grado tumoral, así como tratamiento recibido. Es muy importante confirmar los diagnósticos de cáncer o enfermedad relacionada mediante la información clínica correspondiente para poder realizar la estimación del riesgo individual y familiar de forma fiable[5].
- En todos los individuos, recoger datos sobre la existencia de enfermedades mayores, exposiciones a carcinógenos ambientales, historia reproductiva, biopsias previas u hospitalizaciones.
- Registrar el origen geográfico de la familia, principalmente si existen localizaciones con mutaciones recurrentes conocidas.
- Considerar los familiares no afectos. La sospecha del patrón de herencia vendrá determinada por la proporción de familiares afectos/no afectos. Esta valoración es más difícil en familias pequeñas.
- Valorar la necesidad de exploración física.
- Explicar el papel de la herencia en la predisposición hereditaria.
- Educación para la salud.

Segunda visita

El objetivo es definir mejor el riesgo personal y familiar y asesorar sobre la posibilidad y conveniencia de estudios genéticos.

Actividades y elementos

- Categorización de la familia:
  - Familia de riesgo bajo/poblacional: información oral y escrita acerca de las medidas de prevención y cribado recomendadas para la población general. Para organizar el seguimiento estos individuos se remitirán a su médico de cabecera en caso de riesgo bajo. Puede ser necesaria la valoración cuidadosa de fac-

tores de riesgo individuales del consultante para emitir su informe personalizado.

– Familia de riesgo intermedio: similar manejo, pero habitualmente el control probablemente deba ser asumido en atención especializada.
– Familia de alto riesgo: a su vez deben clasificarse en función de si el síndrome hereditario está categorizado o no, y proceder:
  - Si existe indicación de estudio molecular de genes concretos: valorar con la familia las implicaciones del estudio genético en caso de familias de alto riesgo y elegir al probando.
  - Si no existe un gen responsable definido o un síndrome hereditario con la agregación familiar descrita: se les ofrecerá participar en un banco de ADN. También se facilitará información personalizada de forma verbal y, si es posible, por escrito, de las medidas de prevención y cribado recomendadas de forma individualizada en función de la historia personal y familiar. El seguimiento debería realizarse, idealmente, en la consulta de alto riesgo.

- Información de su riesgo de acuerdo con la historia familiar y/o personal, teniendo en cuenta los datos obtenidos en la primera visita.
- Información de cómo los genes y otros factores afectan a la susceptibilidad al cáncer.
- Información y educación sanitaria sobre medidas de prevención y cribado en los diferentes supuestos.
- Explicación de las implicaciones, valoración psicológica y explicación también de las medidas preventivas adecuadas a su riesgo.
- Si se ofrece estudio genético, la información debe ser proporcionada por escrito, adaptada a su caso, para la obtención del consentimiento informado.
- Se le podrá citar en 2-3 semanas para confirmar que ha entendido las implicaciones y, una vez que ha tenido la oportunidad de deliberar sobre la conveniencia de realizarlo, se llevará a cabo el estudio.

Elección del probando

Probando es el individuo de la familia con el que se inicia el estudio genético. El candidato ideal es aquel individuo en el que es más probable encontrar una mutación deletérea, cuyo resultado aporte el máximo de información lo más fácilmente interpretable posible, de modo que el resultado reduzca la incertidumbre.

El probando debe ser un individuo afecto de cáncer y a ser posible con las características clínicas propias de la entidad hereditaria que se sospecha. Dada la baja prevalencia de mutaciones germinales deletéreas en la población general actualmente no se considera indicado iniciar el estudio genético en probandos sanos.

Visita de refuerzo

Es necesario y conveniente proporcionar un tiempo de deliberación al posible probando para que tome una decisión sobre la indicación de realizar estudios moleculares. Tras este tiempo acudirá con una decisión:

- Acepta el estudio: refuerzo de la información, implicaciones del estudio y medidas preventivas, firma del documento de consentimiento informado, extracción de sangre y ofrecer la opción del banco de ADN.
- No acepta: ofrecer la opción del banco de ADN. Opción de la aproximación del riesgo en función de tablas y programas informáticos estimativos del riesgo *a priori* e información verbal y escrita personalizada sobre medidas de prevención y cribado específicas del síndrome que se sospeche.

A aquellos individuos que acepten realizar el estudio en el marco del consentimiento informado[1] se les realizará la extracción de una muestra. El estudio genético se realizará a partir del ADN extraído de una muestra de sangre periférica (en general) que se remitirá al laboratorio de referencia (en Galicia, a la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica). Dada la complejidad y laboriosidad de las técnicas pueden necesitarse entre 3-12 meses para la emisión de los resultados.

Tercera visita

El objetivo es comunicar los resultados del estudio genético, siempre personalmente y de forma individualizada, salvo consentimiento expreso del individuo.

Posibles resultados

- Mutación no detectada o de significado incierto (VSI): se considera un resultado no informativo, el estudio genético no ha conseguido

aportar más información sobre el riesgo establecido previamente con criterios clínicos. En el caso de VSI puede ser necesario explicar la necesidad de estudios adicionales.
- Mutación patogénica detectada: ofrecer consejo genético y estudio a los familiares en riesgo.

Actividades y elementos

- Asegurar y evaluar la comprensión de los resultados y las implicaciones para el individuo y la familia.
- Proporcionar las recomendaciones médicas ajustadas al resultado y elaborar un plan de seguimiento acorde con la historia familiar, que idealmente debería realizarse en el marco de una unidad de alto riesgo.
- Valorar el impacto psicológico y evaluar el impacto emocional.
- Abordar la conveniencia de que el probando comunique esta información a sus familiares de riesgo y ofrecer la posibilidad de acudir a la consulta, autorizando al médico a discutir con los familiares la información genética conocida del probando como razonamiento inicial de indicaciones de estudios posteriores.
- La información debe proporcionarse de forma verbal y por escrito, dejando el informe abierto a posteriores modificaciones según el estado del conocimiento.

En el caso de individuos de familias con mutación causal identificada que han seguido un estudio de portador, se siguen las mismas directrices teniendo en cuenta:

- Individuo no portador (verdadero negativo): no existen indicios de que su riesgo por causa genética se halle incrementado; se evaluarán sus riesgos personales para emitir un informe personalizado, aunque habitualmente deben seguir medidas de cribado poblacional. Los resultados tiene implicación para su descendencia, ya que no heredarán la mutación patogénica identificada en la familia.
- Individuo portador: el resultado proporciona una información más precisa sobre el riesgo y permite recomendar a la persona.
- Individuo que no desea realizar estudio molecular: ofrecer la opción del banco de ADN. Opción de la aproximación del riesgo en función de tablas y programas informáticos estimativos del riesgo *a priori*.

Visitas de seguimiento y evaluación

- Individuos y familias de alto riesgo. El seguimiento es clave para el cumplimiento de los objetivos marcados para una unidad de consejo genético y debe realizarse idealmente en las unidades de cáncer hereditario/alto riesgo.
  Se debe actualizar de manera periódica la historia familiar y valorar las modificaciones, revisar el seguimiento médico, evaluar los resultados de las intervenciones propuestas, estudiar y promover las medidas de prevención y de detección precoz y ofrecer ayuda psicológica en caso necesario.

  Todo el proceso de asesoramiento genético en cáncer será inútil si finalmente no es posible ofrecer medidas reductoras de riesgo a aquellos individuos que cumplan criterios de alto riesgo. Es indispensable potenciar el trabajo multidisciplinar y conjunto de los diferentes profesionales que intervienen en la atención sanitaria de las personas en riesgo de padecer cáncer hereditario. Con este objetivo podrán elaborarse protocolos de actuación y seguimiento con los profesionales implicados.
- Individuos y familias de riesgo intermedio. De forma óptima debería realizarse en consultas de la especialidad médica correspondiente a las indicaciones establecidas.
- Individuos y familias de bajo riesgo o poblacional. El seguimiento se realizará en el ámbito de Atención Primaria.

3.3. FLUJOGRAMA DE PACIENTES[6]

Atención Primaria (primer nivel)

- Evaluación global. Si se dan criterios de riesgo alto o intermedio, remitir a segundo nivel.
- Seguimiento de individuos de riesgo bajo (cribado poblacional).

Atención especializada (segundo nivel)

- Revisión de criterios de derivación desde primer nivel. Si se dan criterios de riesgo alto, remitir a tercer nivel.
- Seguimiento de individuos de riesgo intermedio (agregación familiar).

Unidad de Consejo Genético y Alto Riesgo en Cáncer Hereditario (tercer nivel)

- Revisión de criterios de derivación desde primer y segundo nivel y valorar indicación de estudio genético.
- Establecer el seguimiento de los individuos de alto riesgo. Idealmente se debería realizar el seguimiento de estos pacientes en una consulta multidisciplinar de alto riesgo en cáncer hereditario. Si no se dispone de ella, remitir nuevamente a segundo nivel con recomendaciones pormenorizadas.

3.4. APOYO PSICOLÓGICO EN CONSEJO GENÉTICO

Las personas que acuden a una consulta de consejo genético afrontan decisiones difíciles en relación a su participación en estudios genéticos y en medidas preventivas o profilácticas. Conocer el impacto psicológico del consejo genético en cada individuo es fundamental para garantizar la seguridad en el proceso y facilitar la adherencia a las medidas de cribaje y seguimiento recomendadas.

Existen diferentes herramientas psicométricas que pueden ayudar a determinar si la persona cumple criterios para ser derivada a un profesional en salud mental. Entre estas herramientas se encuentran la Escala de Preocupación de Cáncer (CWS: Lerman and Schwartz, 1993), la Escala de Eventos Vitales (IES: Horowitz et al., 1979) y el Cuestionario General de Salud (GHQ28: Goldberg and Hillier, 1979), entre otros.

Aunque en general las consultas de consejo genético no representan un perjuicio grave en el bienestar emocional de los pacientes, existe un grupo de en torno al 5% que requerirán una atención psicológica continuada[7].

El asesoramiento psicológico es especialmente relevante en los siguientes casos:

- Pacientes con psicopatología previa al estudio, rasgos hipocondriacos o cancerofobia.
- Pacientes con duelos recientes.
- Cuando existen dificultades para comunicar los resultados del estudio genético a sus familiares.
- Cuando se recomiendan cirugías profilácticas que alteran la imagen corporal, la sexualidad y/o la calidad de vida del paciente.

3.5. OPCIONES REPRODUCTIVAS Y CONSEJOS PARA LA DESCENDENCIA

El temor por los hijos es uno de los motivos que más frecuentemente lleva a los consultantes a la Unidad de Consejo Genético. El conocimiento profundo del síndrome familiar diagnosticado ayudará al médico en el correcto asesoramiento sobre los riesgos para la descendencia, la indicación de pruebas clínicas y estudios moleculares para los hijos o la edad a la que deben realizarse y comenzar pautas de control periódico.

En cuanto a las opciones reproductivas, el médico responsable del asesoramiento genético debe tener conocimientos básicos sobre ellas, incluidas las ventajas e inconvenientes de la abstención de intervención para el caso familiar concreto que se plantea. Aunque la información pormenorizada la proporcionarán en las correspondientes unidades especializadas en reproducción asistida humana, si ha lugar, en el Anexo I puede consultarse una aproximación inicial a las diferentes opciones reproductivas para nuestro medio.

3.6. ESTUDIOS MOLECULARES

Introducción

El cáncer hereditario es consecuencia de mutaciones germinales principalmente en genes supresores de tumores y genes encargados de la reparación, integridad o estabilidad del ADN, aunque también en protooncogenes (tabla I). Las mutaciones germinales en estos genes son raras, de baja frecuencia y dan lugar a un patrón de herencia mendeliana en el que la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad se transmite principalmente de forma autosómica dominante.

Para la mayoría de las mutaciones implicadas en el cáncer hereditario la penetrancia, es decir, la probabilidad de que siendo portadores de una mutación se desarrolle el cáncer, es variable. Esto indica que hay otros factores, tanto genéticos (genes modificadores del genotipo) como ambientales (endógenos y exógenos) implicados en el desarrollo del mismo. Además de penetrancia incompleta estos genes también presentan expresividad variable, que incluye varios aspectos como son la localización tumoral, la multiplicidad y la histopatología, la edad de diagnóstico y la presencia de manifestaciones no tumorales[1].

En consecuencia, para aquellos portadores de mutaciones deletéreas en genes de susceptibilidad, el cáncer sólo llegará a manifestarse tras la

Tabla I. Genes frecuentes implicados en el desarrollo de cáncer hereditario

Gen (es)	Patología	Tipo Herencia	OMIM
BRCA1, BRCA2	Cáncer de mama/ovario hereditarios	AD	113715 600185
APC,	Poliposis adenomatosa familiar	AD	175100
MYH	Poliposis asociada a MYH	AR	604933
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Síndrome de Lynch	AD	120436 609309 600678 00259
PTEN	Síndrome de Cowden	AD	601728
PTCH1	Síndrome de Gorlin	AD	601309
BHD	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	AD	607273
CDKN2A, CDK4	Melanoma Familiar	AD	600160 123829
TP53	Síndrome de Li-Fraumeni	AD	191170
VHL	Enfermedad de Von Hippel-Lindau	AD	193300
RET	Carcinoma medular de tiroides familiar, neoplasia endocrina múltiple MEN2A y MEN2B	AD	164761
MEN1	Neoplasia endocrina múltiple tipo I	AD	131100
SDHB *SDHC* *SDHD*	Paraganglioma hereditario	AD	185470 602413 602690
PRKAR1A	Complejo de Carney	AD	188830
EXT1 *EXT2*	Exostosis Múltiple	AD	608177 608210
STK11	Síndrome de Peutz-Jeghers	AD	602216
CDH1	Cáncer gástrico difuso hereditario	AD	192090
MET	Carcinoma renal papilar hereditario	AD	164860
RB1	Retinoblastoma	AD	180200

acumulación de nuevas mutaciones somáticas. Es importante resaltar que no se hereda el cáncer sino la predisposición genética, de acuerdo a patrones mendelianos, a desarrollarlo[2].

El mejor conocimiento de las bases genéticas del cáncer, junto con la identificación de diversos genes asociados a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer y el desarrollo de diversas técnicas de laboratorio, ha abierto la posibilidad de ofrecer estudios genéticos a familias de alto riesgo (ver tests genéticos disponibles en referencia[3]).

Antes de iniciar un estudio genético, el paciente debe ser correctamente informado mediante una consulta de consejo genético de los riesgos y beneficios que implica la realización del estudio para él y su familia. Si se identifica la variante genética patogénica en el familiar afectado de cáncer, el diagnóstico genético presintomático permite identificar aquellos familiares con alto riesgo de desarrollar determinados tipos de tumores, con el fin de conseguir la prevención de la neoplasia y la detección precoz y aumentar la supervivencia asociada a cáncer[4].

Actualmente los estudios genéticos se dirigen, principalmente, a los tres síndromes de cáncer hereditarios más frecuentes: síndrome de cáncer de mama y ovario, síndrome de cáncer colorrectal y poliposis adenomatosa familiar. También se pueden realizar estudios genéticos en síndromes de cáncer hereditario mucho menos frecuentes entre los que se encuentran las neoplasias endocrinas múltiples, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, el síndrome de Li-Fraumeni o el de Cowden (**Cap. 7**, tabla I).

Al realizar un estudio molecular en cáncer hereditario se analiza el ADN para buscar cambios patogénicos que sean responsables de la enfermedad. No todos los cambios en nuestro ADN son relevantes, de hecho, la mayoría no revisten importancia clínica. Cuando un cambio en el ADN tiene un efecto dañino se denomina mutación deletérea. La mutación impide que el gen funcione correctamente.

Tipos de mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer[5]

- Puntuales: es el tipo más frecuente de mutaciones en estos genes. Afectan a un nucleótido determinado; si éste es codificante pueden ser de tres tipos: *sinónima* (el cambio nucleotídico en el ADN no produce cambio aminoacídico en la proteína), *missense* (el cambio nucleotídico en el ADN produce cambio aminoacídico en la proteína) y *nonsense* (el cambio nucleotídico en el ADN produce la aparición de un codón de parada prematuro). Si afecta a un nucleótido intrónico y este cambio altera la transcripción del gen, se llaman mutaciones de *splicing.*

- Frameshift: son inserciones o deleciones de pocos nucleótidos que afectan a la pauta de lectura de la ADN polimerasa durante el proceso de replicación del ADN y provocan la aparición de codones de parada prematuros.
- In-frame: son inserciones o deleciones de nucléotidos en múltiplos de 3 que no afectan a la pauta de lectura de la ADN polimerasa, pero sí alteran la secuencia aminoacídica de la proteína.
- Grandes deleciones o duplicaciones génicas: pueden incluir desde un exón a todo el gen.

Estudio molecular

El estudio de mutaciones puntuales en los genes de susceptibilidad al cáncer se puede realizar mediante diversas técnicas, dependiendo de las preferencias y disponibilidad del laboratorio. Independientemente de la técnica que se utilice, es importante que el laboratorio realice controles de calidad tanto internos como externos, y que dichos controles se extiendan a todo el desarrollo del test genético, lo cual incluye la interpretación de los resultados para cada uno de los síndromes de predisposición al cáncer que realice[6].

En cuanto a los métodos de identificación de mutaciones existen métodos directos que identifican y permiten caracterizar la mutación y métodos indirectos, que indican que existe una mutación pero no permiten caracterizarla.

Los métodos directos pueden ser dirigidos al estudio de una mutación concreta, por ejemplo el genotipado con sondas específicas, o abarcar el estudio de genes completos como la secuenciación directa del gen de susceptibilidad.

Entre los métodos indirectos destacan: SSCP (*Single Strand Conformation Polymorphism*), PTT (*Protein Truncation Test*), DHPLC (*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*) y DGGE (*Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*). Si se identifica la presencia de una mutación por algún método indirecto, ésta debe de caracterizarse mediante la secuenciación directa de Sanger, que debido a su altísima sensibilidad es considerada el *gold standard* para la caracterización de mutaciones.

Interpretación del estudio molecular

El resultado de una prueba genética para estos síndromes de cáncer hereditario tiene un fuerte impacto en el manejo clínico de los pacientes y de sus familiares. Se obtiene:

- Un resultado positivo, cuando se identifica la mutación deletérea y puede ofrecerse el estudio genético a familiares.
- Un resultado verdadero negativo, cuando la mutación deletérea está previamente identificada en una familia y el familiar asintomático que se estudia no la tiene.
- Un resultado no informativo, cuando no se detecta la mutación deletérea en los genes estudiados, y esto puede deberse a cuestiones técnicas o a que hay otros genes implicados en el desarrollo del cáncer que no se han estudiado.

En ocasiones se identifican variantes genéticas en estos genes de susceptibilidad, cuyo efecto sobre la función de la proteína es desconocido obteniéndose también un resultado no informativo que complica la interpretación de la prueba. En estos casos es imprescindible la clasificación de dichas variantes en patológicas o neutra/baja importancia clínica para ofrecer consejo genético a estas familias de alto riesgo[7,8].

Estas variantes de significado incierto (VSI) pueden ser codificantes (tipo *missense*, *in-frame, sinónimas*) o intrónicas. Para poder realizar una clasificación de las VSI se deben seguir diferentes aproximaciones como son: consulta de base de datos de mutaciones y SNPs, revisiones bibliográficas, estudios genético-evolutivos *in silico*, estudios de co-segregación en familias, estudios genéticos en población control, estudios experimentales de ARN y estudios funcionales. Hay que tener en cuenta que, dependiendo de la VSI del árbol genealógico del paciente y de las posibilidades del laboratorio molecular, la aproximación a realizar para la clasificación de estas variantes cambia. Por otro lado es importante resaltar que en ocasiones no es posible llegar a una inmediata clasificación de la variante y que es el avance científico el que nos ayudará, en un futuro, a realizar dicha clasificación.

BIBLIOGRAFÍA

1. ASHG Ad Hoc Committee on Genetic Counseling. Genetic Counselling. Am J Hum Genet. 1975; 27: 240-2.
2. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol. 2003; 21: 2397-406.
3. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recomendations for the national society of genetic counselors. J Genet Couns. 2004; 13: 83-114.

4. Schneider KA, DiGianni LM, Patenaude AF, et al. Accuracy of cancer family histories: comparison of two breast cancer syndromes. Genet Test. 2004; 8: 222-8.
5. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence based analysis of the accuracy of family cancer history. JAMA. 2004; 292: 1480-9.
6. National Collaborating Centre for Primary Care. Familial Breast Cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. London: National Institute for Clinical Excellence NHS; 2004.
7. Hopwood P, Keeling F, Long A, et al. Psychological support needs for women at high genetic risk of breast cancer: some preliminary indicators. Psychooncology. 1998; 7: 402-12.
8. Genuardi M. Inherited cancer predisposition. Am J Med Genet. C Semin Med Genet. 2004; 129: 1-4.
9. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol. 2005; 23: 276-92.
10. http://www.genetest.org.
11. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol. 2003; 21: 2397-406. Epub: 11 de abril de 2003.
12. Eeles RA, Easton DF, Ponder BAJ, et al. (editores). Genetic Predisposition to Cancer. 2ª ed. Londres: Arnold; 2004.
13. http://www.emqn.org/emqn/.
14. Goldgar DE, Easton DF, Byrnes GB, et al. IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. Genetic evidence and integration of various data sources for classifying uncertain variants into a single model. Hum Mutat. 2008; 29 :1265-72.
15. Barnetson RA, Cartwright N, Van Vliet A, et al. Classification of ambiguous mutations in DNA mismatch repair genes identified in a population-based study of colorectal cancer. Hum Mutat. 2008; 29: 367-74.

Capítulo 4

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO

4.1. DEFINICIÓN DE CRITERIOS DE ALTO RIESGO Y MODERADO RIESGO E INDICACIÓN DE PRUEBAS GENÉTICAS

Uno de los factores de riesgo más importante para el cáncer de mama es la presencia de historia familiar. Entre el 20% y el 30% de las mujeres con cáncer de mama tienen al menos un familiar con la enfermedad, pero sólo entre un 5% y un 10% cumplen criterios de alto riesgo para cáncer de mama y/o ovario hereditario. Así, la mayoría de las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama no tienen cáncer de mama hereditario[1].

En el momento actual disponemos de modelos empíricos (e.g. modelo de Gail) para la estimación del riesgo de padecer cáncer e incluso de modelos (e.g. BRCAPRO) para estimar la probabilidad de ser portador de mutación deletérea germinal en *BRCA1/BRCA2,* actualmente los genes de alta penetrancia más importantes en relación con el cáncer de mama y/o ovario hereditario. Todos estos modelos estadísticos presentan limitaciones en su aplicación clínica, por lo que a día de hoy sigue siendo indispensable establecer criterios diagnósticos clínicos de alto y moderado riesgo para el adecuado manejo de estos individuos y familias.

Para una correcta valoración de riesgo es necesaria una historia familiar completa que incluya, como mínimo, información de al menos tres generaciones de la familia (rama materna y paterna), indicando tanto los casos de cáncer como los individuos sanos, así como documentación para la confirmación de los diagnósticos de tumores dentro de la familia. Grupos de expertos han establecido (nivel de evidencia IV, C) diferentes criterios clínicos para la derivación a unidades de alto riesgo y asesoramiento genético así como para estimación de riesgo. Se citan entre

otros: la guía NCCN[2], recomendaciones NICE[3], OncoGuía de Asesoramiento Genético de Cataluña[4] y Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de Comunidad Valenciana[5].

En la comunidad autónoma de Galicia, los autores de la presente guía consensuamos como criterios adecuados para la gestión de estos pacientes y familias en riesgo los que se exponen a continuación.

Criterios de derivación por parte de Atención Primaria a una consulta de asesoramiento en cáncer hereditario

- Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar.
- Edad joven de diagnóstico de cáncer de mama (<50 años).
- Cáncer de mama y ovario en el mismo individuo.
- Cáncer de mama en el varón.
- Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado <50 años).

Criterios para el Diagnostico Clínico/Categorización

Familias/individuos de alto riesgo para cáncer de mama y ovario hereditarios (riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida superior al 24%)

- Tres o más familiares de primer grado afectos de cáncer de mama y/u ovario.
- Dos casos entre familiares de primer/segundo grado si cumplen al menos una de las siguientes condiciones:
  - Dos casos de cáncer de ovario.
  - Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario, independientemente de la edad.
  - Un caso de cáncer de mama en varón y otro de mama/ovario, independientemente de la edad.
  - Dos casos de cáncer de mama, ambos en menores de 50 años.
  - Un caso de cáncer de mama bilateral y otro de mama, siendo uno menor de 50 años.
- Dos casos en familiares de primer grado si una es menor de 40 años.
- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años.

- Cáncer de mama y ovario en una misma paciente.
- Cáncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 40 años.
- Familia/individuo con mutación deletérea identificada en *BRCA1/BRCA2/TP53/PTEN/CDH1/STK11.*

Familias/Individuos de moderado riesgo para cáncer de mama y ovario hereditarios (riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida entre un 15-24%)

- Un caso de cáncer de mama entre 31 y 50 años.
- Dos familiares de primer grado diagnosticados de cáncer de mama a una edad entre los 51 y los 59 años.
- Un caso de cáncer de mama bilateral en mayor de 40 años.
- Un caso de cáncer de ovario de estirpe epitelial o cáncer de trompa de Falopio o carcinomatosis peritoneal primaria.

Observaciones para la valoración adecuada de la historia familiar:

- No se deben considerar los varones al contabilizar el grado de parentesco.
- Familiares de primer grado son madres, hijas y hermanas.
- La rama materna y paterna se deben considerar de manera independiente.
- Tener especialmente en cuenta familias no informativas. Se consideran como tales aquellas que presentan un número igual o inferior a dos mujeres por línea materna o paterna que hayan sobrevivido menos de 45 años, dado que será menos probable que se diagnostiquen casos de cáncer de mama/ovario aun existiendo una predisposición de alto riesgo[6].
- Individuos que con menos de 40 años presenten cáncer de mama de histología triple negativa también se podrían considerar –de manera individualizada– como casos de sospecha de alto riesgo[7].
- Se debe considerar en la valoración de los casos de cáncer de mama en la familia tanto las histologías de carcinomas infiltrantes de mama como los carcinomas ductales *in situ*.
- El cáncer de ovario es también parte del síndrome de Lynch, por lo que debería tenerse en cuenta esta posibilidad al evaluar este diagnóstico.

Diagnóstico Genético

Aunque los principales genes implicados en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario son *BRCA1* y *BRCA2*, se debe señalar que en menor medida (inferior al 1%) también se han descrito mutaciones deletéreas en otros genes de alta penetrancia para el cáncer de mama como son: *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers), *CDH1* (cáncer gástrico hereditario) entre otros. Estos síndromes tienen unos criterios diagnósticos específicos que deben ser evaluados (Cap. 6).

Debido a la complejidad técnica del análisis de *BRCA1/BRCA2* se indica el estudio de ambos genes, incluyendo secuenciación completa y análisis de grandes deleciones, sólo en las familias de alto riesgo, según el siguiente esquema de selección del candidato idóneo para inicio del análisis genético:

- Diagnóstico de cáncer de ovario o cáncer de mama.
- En caso de haber varios miembros afectos vivos se dará preferencia a:
  - El varón diagnosticado de cáncer de mama.
  - La mujer diagnosticada de cáncer de ovario.
  - La mujer diagnosticada a edad más precoz.
  - La mujer diagnosticada de cáncer de mama bilateral.

La interpretación de los resultados se indicará en un informe de laboratorio que cumpla unos estándares de calidad reconocidos a nivel europeo. Posibilidades:

- Portador/a de mutación deletérea en *BRCA1/2*:
  - Diagnosticada de cáncer de mama.
  - Portadora mujer sana de riesgo.
  - Portador varón sano de riesgo.
- Estudio no informativo: suponen alrededor del 70% de los casos índice estudiados:
  - Sin alteraciones reconocibles.
  - Variante de significado incierto (**Cap. 3**).

Mutación fundadora gallega c.330A>G (p.R71G) en *BRCA1*

En Galicia se ha demostrado la presencia de una mutación recurrente o fundadora en el exón 5 del gen *BRCA1* (c.330A>G, p.R71G)[8]. Las

mutaciones recurrentes se presentan repetidamente en familias no emparentadas. Los análisis de haplotipos muestran que las mutaciones recurrentes suelen provenir de un ancestro fundador y, después de generaciones sucesivas con un cierto grado de endogamia, aumentan su presencia en la población, pasando a ser una alteración frecuente o, incluso, característica. La mutación c.330 A>G (p.R71G) afecta al proceso de *splicing* del gen *BRCA1*[9]. Se identifica en aproximadamente el 50% de las de las familias de alto riesgo para cáncer de mama y ovario hereditario estudiadas en Galicia[8,10]. Así, el estudio de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en población gallega debe iniciarse siempre por la citada mutación con el objetivo de mejorar la eficiencia disminuyendo costes y tiempos de espera de resultados.

Además, se podría valorar realizar exclusivamente el estudio de la mutación fundadora gallega en la población de moderado riesgo para cáncer de mama y ovario hereditario, de manera semejante a como se estudian mutaciones recurrentes en poblaciones que también presentan mutaciones fundadoras propias, como son los judíos Ashkenazi e islandeses, entre otros grupos poblacionales[11].

4.2. PORTADORAS DE MUTACIONES EN *BRCA1/2* DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE MAMA: TRATAMIENTO DEL CÁNCER Y REDUCCIÓN DEL RIESGO POSTERIOR

En el momento actual no hay evidencia suficiente para afirmar que ser portador de mutación en los genes *BRCA1* o *BRCA2* empeore la supervivencia, aunque en un estudio de cohortes retrospectivo las portadoras de mutación en *BRCA1* presentaban peor pronóstico, pero sólo aquellas que no recibían quimioterapia[12].

Tratamiento del cáncer de mama

- *Tratamiento quirúrgico:* se deben utilizar los criterios utilizados para las no portadoras[13], pero se considerará una contraindicación relativa para el tratamiento conservador tener <35 años y portar la mutación BRCA por el riesgo de recaída ipsilateral y contralateral, más significativo para *BRCA1*[14,15]; en estas pacientes se debe considerar la mastectomía profiláctica bilateral (nivel de evidencia III, C).
- *Radioterapia complementaria:* es parte indispensable en el tratamiento conservador[16,17], no hay evidencia de que aumente ni el

riesgo ni la toxicidad; algunos trabajos valoran cierto riesgo[18], pero no se hace mención al estado de portador en las últimas revisiones[19].

- *Quimioterapia:* se mantienen las mismas recomendaciones que para el cáncer esporádico. Podría haber más respuestas al cisplatino como tratamiento neoadyuvante en portadoras[20], la enfermedad metastásica en estas pacientes parece más quimiosensible[21] y se están desarrollando fármacos con mecanismo de acción diferente para estos casos, como es la utilización de inhibidores de la PARP[22,23]; todos estos hallazgos permanecen bajo estudio y dentro de ensayos clínicos.
- *Hormonoterapia:* se mantienen los mismos criterios que para el cáncer esporádico.

Reducción del riesgo heredado

- Medidas quirúrgicas:
  - *Mastectomía profiláctica bilateral:* es la medida más eficaz para disminuir el riesgo de cáncer de mama, que llega hasta el 90% de reducción[24-26]. Sin embargo, no se ha demostrado beneficio en la supervivencia y podría no ser aceptable por razones estéticas. Es una opción como tratamiento primario para pacientes portadoras, sobre todo <35 años y *BRCA1* positivas, y para las pacientes que conocen ser portadoras tras cirugía conservadora (nivel de evidencia III, C).
  - *Mastectomía contralateral:* el riesgo de cáncer contralateral se estima en un 30-40%[14,15]. La eficacia es del 90%, pero tampoco se ha demostrado beneficio en la supervivencia[27]. La mastectomía contralateral es una opción para las pacientes portadoras sometidas a mastectomía total (nivel de evidencia III, C).
  - *Salpingooferectomía bilateral:* reduce el riesgo de cáncer de ovario más de un 90% y el cáncer contralateral un 50-68%[28]. Disminuye la mortalidad por cáncer[29]. Se recomienda en pacientes mayores de 35 años y que no deseen tener más hijos (nivel de evidencia IIa, B).
  - *Tratamiento hormonal sustitutorio* durante un corto periodo no altera los resultados[30] (nivel de evidencia III, B).

- Medidas no quirúrgicas:
  - *Tamoxifeno:* el tamoxifeno parece reducir el riesgo de cáncer contralateral en *BRCA1*[31,32]. El uso del tamoxifeno aumenta el riesgo vascular y el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio (nivel de evidencia III, C).
  - *Seguimiento:* las mismas recomendaciones que para las pacientes sanas portadoras de las mutaciones *BRCA1/2*.

Todas las pacientes portadoras de mutaciones *BRCA1/2* diagnosticadas de cáncer de mama deberían recibir información individualizada por parte de un equipo multidisciplinar sobre el pronóstico de su cáncer, el riesgo hereditario estimado de segundos tumores, las opciones de tratamiento y de reducción del riesgo y las secuelas y efectos secundarios de estas medidas, para poder tomar una decisión guiada por información cualificada y recibir un tratamiento personalizado.

4.3. MUJERES SANAS PORTADORAS DE MUTACIONES EN LOS GENES *BRCA1/2:* CONTROL CLÍNICO Y MODIFICACIÓN DEL RIESGO

A día de hoy existen pocos datos con una evidencia científica suficiente sobre intervenciones para reducir el riesgo en personas con una susceptibilidad genética al cáncer de mama u ovario. Las recomendaciones de manejo, en su mayoría, tienen un nivel de evidencia V, es decir, opiniones de expertos en base a experiencia clínica y a algunos estudios descriptivos[33].

Cáncer de mama

Control clínico

Respecto a la *autoexploración mamaria,* con validez discutible para la población general, en las portadoras de mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*, la evidencia disponible está en pequeñas series y por detección de casos[34]. La recomendación del Cancer Genetics Studies Consortium es de autoexploración mensual comenzando a los 18-21 años; se debe establecer un hábito regular y la educación en autoexploración es recomendable. En cuanto al *examen clínico mamario* se aconseja efectuarlo cada seis meses o cada año con inicio a los 25-35 años[35].

La *mamografía* tiene limitaciones en este último grupo de mujeres, su sensibilidad es menor en jóvenes y los datos preliminares indican menor sensibilidad de la mamografía en portadoras de mutaciones en genes *BRCA1* y *BRCA2* respecto a no portadoras[2]. Igualmente está recomendada, con un nivel de evidencia III (cohortes o casos controles), la mamografía anual comenzando a los 25-35 años[35]. En las mujeres jóvenes y con mamas densas, la mamografía podría obviarse porque aporta escasa información y para evitar la exposición a la radiación; existe controversia sobre la posible inducción de neoplasias debido a la radiación de la mamografía en este grupo, pero la evidencia tras estudios contradictorios se considera insuficiente[33].

Numerosos estudios, aunque heterogéneos, han demostrado de modo consistente que la *resonancia magnética* (RM) mamaria es más sensible que la mamografía o la ecografía en la detección del cáncer de mama hereditario[36-40]. La sensibilidad de la resonancia magnética se sitúa entre el 71% y el 100%. Sin embargo, la mamografía puede detectar algunos cánceres, principalmente carcinomas in situ con microcalcificaciones, que no son identificados por la resonancia. La recomendación de la ASCO[41] y del NCCN[42] es de una resonancia anual para mujeres en riesgo hereditario de cáncer de mama con un nivel de evidencia III.

No existe un consenso sobre el protocolo de detección óptimo para todos los grupos de riesgo, ni sobre la conveniencia de la combinación de la resonancia magnética y de la mamografía[43-45]. En cuanto al límite de edad para la indicación de RM se debe individualizar el riesgo, teniendo en cuenta la edad y los patrones mamográficos, dado que constituyen factores a considerar de forma individual.

Otras técnicas son: la *ecografía mamaria,* complementaria, aunque aportaría poco si se realiza resonancia[46], y la *mamografía digital,* que mejora la resolución y la sensibilidad en menores de 50 años (nivel de evidencia III).

Modificaciones del riesgo

En cuanto al parto y al riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones *BRCA1*, ser más joven en la fecha del primer nacimiento y tres o más hijos disminuirían el riesgo de cáncer de mama[47,48], aunque los resultados son complejos y discordantes en otros estudios[49].

La *lactancia* reduciría el riesgo, pero también hay estudios contradictorios al respecto[50,51].

Los *anticonceptivos orales* aumentarían el riesgo de cáncer de mama entre las portadoras de mutaciones *BRCA1*[52], pero esto no se cumpliría en el caso de mutaciones de *BRCA2*. Se discute también sobre factores como la edad, el tiempo de administración y la composición hormonal de los anticonceptivos.

El *tratamiento hormonal sustitutivo* acrecienta el riesgo de cáncer de mama en la población general[53], sin embargo, parece no incrementar el riesgo de cáncer de mama en pacientes con salpingo-ooforectomía portadoras de mutaciones *BRCA1/2* [54,55].

Reducción del riesgo

En mujeres sanas con mutaciones *BRCA1* no se ha demostrado que el *tamoxifeno* reduzca la incidencia de cáncer de mama[56]; una vez diagnosticado el cáncer, sí reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral[57].

Actualmente, la elección del procedimiento más conveniente para la reducción del riesgo de cáncer de mama en pacientes sanas con mutaciones *BRCA* es una cuestión compleja, y con frecuencia se concierta una decisión personal; específicamente no está disponible una comparación directa entre el cribado intensificado (con RM), la mastectomía bilateral y la salpingo-ooforectomía profiláctica[58]. Recientemente, la Universidad de Stanford ha publicado un *análisis de decisión,* diseñado para simular y comparar diferentes estrategias actuales con la finalidad de reducir la mortalidad por cáncer en portadores de mutaciones *BRCA1 y BRCA2* [59].

Sin ninguna intervención, la probabilidad de sobrevivir a la edad de 70 años sería del 53% para *BRCA1* y del 71% para *BRCA2* [59]. En un estudio realizado en las unidades de consejo genético en España, se estima que las mujeres con mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* tienen un riesgo similar de cáncer de mama y ovario que en los datos publicados para otras poblaciones caucásicas[60].

La *mastectomía bilateral profiláctica* reduciría el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente el 90% de los casos después de una media de 6,4 años de seguimiento[61]. Es necesario ponderar factores psicológicos individuales a la hora de indicar este tratamiento radical.

La *salpingo-ooforectomía profiláctica* reduciría el riesgo de cáncer de mama y cáncer de ovario/trompa tanto para mutaciones *BRCA1* como *BRCA2* [62]. En un metaanálisis de 10 estudios publicados entre 1999 y 2007[63], con esta intervención profiláctica se estima una reducción del 50% para el cáncer de mama y del 80% para el cáncer de ovario/trompa.

Según un modelo de simulación Monte Carlo[59], la mastectomía bilateral a la edad de 25 años y la salpingo-ooforectomía profiláctica a la edad de 40 años maximizarían la probabilidad de supervivencia; la sustitución de la mastectomía profiláctica por un programa de cribado con mamografía y resonancia magnética parecería ofrecer una supervivencia comparable. La intervención simple más efectiva para los portadores de la mutación *BRCA1* es la salpingo-ooforectomía profiláctica a la edad de 40 años, consiguiendo el 15% de ganancia en supervivencia absoluta.

Cáncer de ovario

Control clínico

Constan muy pocos datos sobre el beneficio del *examen clínico* e incluso hay estudios retrospectivos contradictorios[33]. L*a ecografía transvaginal* y la *determinación del CA125* son las prácticas recomendadas (con nivel de evidencia V) a realizar cada 6 o 12 meses y de inicio a los 25-35 años[35,64].

Modificaciones del riesgo

La sobreestimulación crónica de los ovarios por la LH tiene su papel en la patogénesis del cáncer de ovario[65]. El *embarazo/parto* disminuye la incidencia del carcinoma de ovario en portadoras de mutación en *BRCA1*, pero hay controversia en el caso de portadoras de mutación en *BRCA2* [49,66]. La *ligadura de trompas* disminuiría el riesgo[67].

Reducción del riesgo

Los *anticonceptivos orales* disminuyen el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en la población general y en portadoras de mutaciones *BRCA1/2*[68-69]. La máxima protección se estima a los 3-5 años de utilización con nivel de evidencia III.

Tras *salpingo-ooforectomía bilateral* disminuye el riesgo tanto de cáncer de ovario como de mama en portadoras de mutaciones *BRCA1/2* [63,64] y se plantea un posible beneficio en la supervivencia global[70]. No hay consenso sobre la utilidad de la asociación de la histerectomía y se recomienda la intervención quirúrgica entre los 35-40 años[42].

4. 4. VARONES SANOS PORTADORES DE MUTACIONES EN *BRCA1/2*

Las mutaciones en los genes *BRCA1/2* se transmiten con herencia autosómica dominante, hombres y mujeres tienen la misma posibilidad de heredar dicha mutación de sus progenitores y de transmitirla a sus descendientes[71].

El cáncer de mama en el varón es una enfermedad poco frecuente cuya incidencia varía en función del grupo poblacional al que pertenece, la localización geográfica y factores mediambientales[72]. En familias de alto riesgo para cáncer de mama, se estima que las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* se asocian a un 16% y un 76%, respectivamente, de riesgo a desarrollo de cáncer de mama en el varón[73], siendo éste más elevado en poblaciones con mutaciones fundadoras[74]. Los varones portadores de mutación en *BRCA1/2* tienen riesgo acumulado, ajustado por edad de 5,8% frente al 0,1% en la población general, de desarrollar cáncer de mama[75].

Además, los varones portadores de mutación de *BRCA1/2* tienen riesgo aumentado de padecer otros tumores distintos de cáncer de mama, como son el cáncer de próstata, de páncreas, estómago, cáncer colorrectal y tumores hematológicos[71].

Las estrategias de seguimiento en estos individuos no están claramente definidas y, en contraste con lo que sucede con las mujeres portadoras de mutación de *BRCA1/2*, no hay publicaciones sobre el *screening* o la cirugía profiláctica.

Las recomendaciones de seguimiento en los varones portadores de mutación de *BRCA1/2* son[76]:

- Autoexploración mamaria mensual.
- Exploración clínica cada seis meses.
- Considerar mamografía basal. En caso de ginecomastia/densidad parenquimatosa o glandular en mamografía basal: realizar mamografía anual.
- *Screening* para carcinoma de próstata: PSA anual desde los 50 años.
- Educación para los signos y síntomas de los tumores relacionados con mutaciones *BRCA1/2.*
- Educación para la salud: abstención de tabaco y alcohol, vida y dieta sana, ejercicio físico regular.
- Nivel de evidencia III.

4.5. MUJERES DE MODERADO Y ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA Y/U OVARIO, CON ESTUDIO NO INFORMATIVO DE LOS GENES *BRCA1 Y BRCA2*

La historia familiar puede ser el factor fundamental para estimar el riesgo de cáncer de mama en una determinada mujer sana: el riesgo se incrementa si tiene familiares en primer grado afectos de cáncer de mama a edad joven o si tiene más de un familiar afecto de cáncer de mama[77].

En las familias con estudio molecular no indicado o no informativo la estimación del riesgo de cáncer se basa en el examen del árbol genealógico y la evaluación de otros factores de riesgo[78,79], y si el riesgo de cáncer de mama resulta superior al de la población general, puede estar indicado que se adhieran a programas de cribado y prevención adecuados a su caso.

Mujeres de familias de moderado riesgo

Se cumplen las siguientes características:

- Criterios de moderado riesgo.
- Excluido otro síndrome específico en la familia.
- No indicado estudio molecular de *BRCA1/2.*
- El control de las mujeres sanas de la familia se restringe únicamente a las familiares de primer grado de afectas y preferiblemente en unidad hospitalaria de segundo nivel (**Cap. 3**).

Dado que el diagnóstico clínico y la categorización va a realizarse la mayor parte de las veces en la UCG, es conveniente advertir que si en el futuro se diagnostican nuevos casos en la familia debería revisarse su categoría, ya que podrían cambiar las recomendaciones.

Para la valoración del riesgo individual pueden ser útiles las estimaciones realizadas por modelos como el de Gail o el NSABP2, que tienen en cuenta múltiples factores individuales, aunque ambos presentan también sus limitaciones, además de los antecedentes familiares de primer grado (**Cap. 7**).

Mujeres de familias de alto riesgo

Se cumplen las siguientes características:

- Criterios de alto riesgo.

- Excluido otro síndrome específico en la familia.
- Estudio molecular de *BRCA1/2* no informativo.
- El control de las mujeres sanas de la familia se restringe únicamente a las familiares de primer grado de afectas y preferiblemente en unidad hospitalaria de tercer nivel /UCG (**Cap. 3**).

Dado que sólo en aproximadamente el 25% de las familias consideradas de alto riesgo para cáncer hereditario se encuentra mutación en los genes *BRCA1* o *BRCA2* [80], el 75% de las familias restantes se encuentran en este supuesto. Las causas pueden ser:

- Se encuentra una variante de significado incierto (**Cap. 3**).
- El probando familiar es una fenocopia: para evitar este sesgo se puede valorar si al eliminar del árbol al probando estudiado se siguen cumpliendo criterios para realizar un segundo estudio molecular en otro miembro de la familia.
- Pese a cumplirse criterios de alto riesgo se trata de una agregación casual de casos.
- Existen otros genes de alta penetrancia todavía no identificados, responsables del síndrome de la familia.
- Para esta familia el responsable es un modelo genético diferente (por ejemplo, poligénico, y la expresión fenotípica se relaciona con el ambiente interno y externo del paciente).

En el manejo de las familias de alto riesgo para cáncer de mama hereditario es importante diferenciar entre familias que únicamente presentan cáncer de mama y familias en las que se observa asociación de cáncer de mama y ovario[81,82], puesto que el manejo de seguimiento es ligeramente diferente.

En ausencia de estudios aleatorizados, las recomendaciones se basan en datos de estudios fundamentalmente observacionales y en opiniones de expertos[83].

Familias de alto riesgo con representación de cáncer de mama y ovario (y estudio no informativo)

Además de casos de cáncer de mama y carcinoma de ovario/peritoneal primario/trompa uterina, pueden presentar asociación de otros

tumores (páncreas, próstata, melanoma…). Suponiendo que exista una alteración genética de alta penetrancia aún no descubierta, cada familiar de primer grado de afecto posee un 50% de posibilidades de presentar la predisposición hereditaria presente en la familia.

- *Individuos afectos de cáncer en riesgo:* deben ser manejados de la misma forma que aquellos síndromes hereditarios en los que sí se conoce la mutación.
- *Individuos sanos en riesgo:* se aconseja seguir las mismas estrategias de seguimiento clínico, *tanto para cáncer de mama como para cáncer de ovario q*ue los portadores de mutación en genes *BRCA*, aunque con idénticas o mayores limitaciones en cuanto al nivel de evidencia para el seguimiento ovárico[84].

En casos muy seleccionados podría discutirse la opción de cirugías profilácticas. La gestión de estos pacientes debe realizarse siempre por un equipo multidisciplinar con experiencia en el campo del cáncer hereditario.

Familias de alto riesgo con representación de cáncer de mama SIN casos de cáncer de ovario (y estudio no informativo)

Debe aconsejarse seguimiento exclusivo para cáncer de mama. Los resultados de varios estudios sugieren que la incidencia de cáncer de ovario en estas familias no difiere de la esperada en la población general; el *screening* de cáncer ginecológico en este grupo de individuos debe considerarse experimental, ya que no existe suficiente evidencia sobre la disminución de riesgo de muerte por cáncer de ovario ni de la eficacia del mismo[81,82].

Pauta de control clínico dirigido a la mama sugerida para mujeres de alto riesgo en familia con estudio molecular no informativo

- Autoexploración mensual, a iniciar a partir de los 18-20 años.
- Examen clínico cada 6 meses a partir de los 25-35 años, o 10 años menos que el caso de cáncer a edad más temprana en la familia.
- Exploración radiológica con mamografía/resonancia magnética (RM) de mama con frecuencia anual, desde los 25-35 años o a partir de los 5-10 años antes del cáncer a edad más temprana diagnosticado en la familia[83].

- No existe consenso sobre el protocolo de detección óptimo para todos los grupos de riesgo, ni sobre la conveniencia de la combinación de la resonancia magnética y de la mamografía. En las mujeres jóvenes y con mamas densas, la mamografía podría obviarse porque aporta escasa información y para evitar la exposición a la radiación. En cuanto al límite de edad para la indicación de RM, se debe individualizar el riesgo, teniendo en cuenta la edad y los patrones mamográficos, que constituyen factores a considerar de forma individual.
- Educación para los signos y síntomas de cáncer de mama.
- Educación para la salud (recomendaciones del Código Europeo contra el Cáncer): abstención de tabaco y alcohol, vida y dieta sana, ejercicio físico regular.

Modificadores del riesgo y medidas de reducción del riesgo

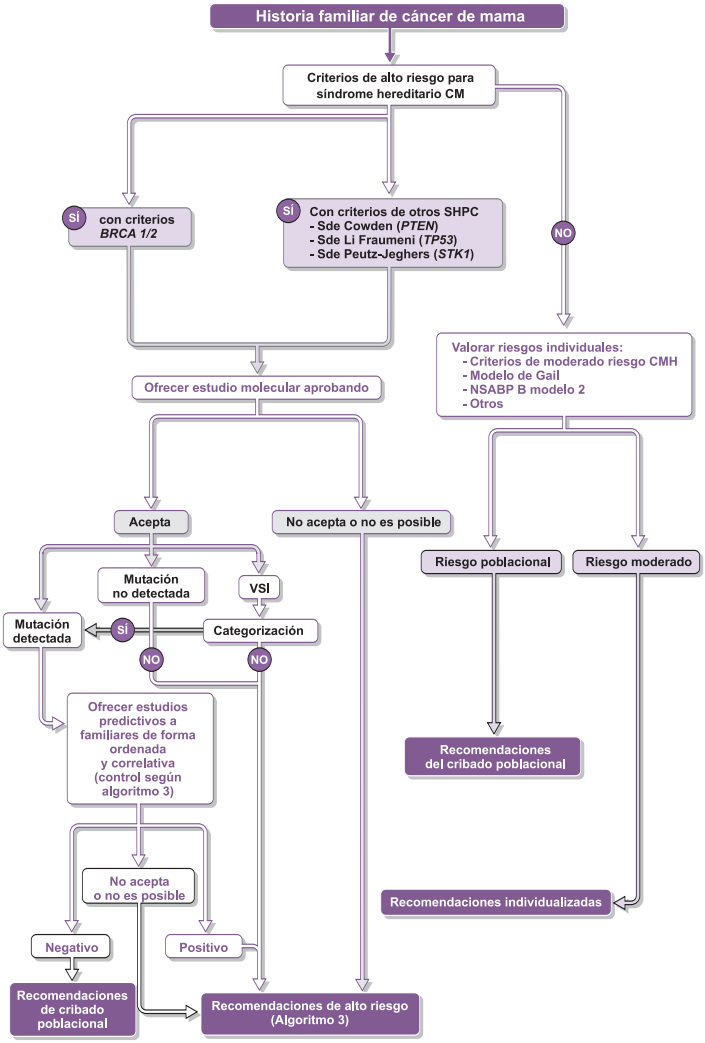
- Dada la heterogeneidad de esta población no existen estudios específicos y homogéneos, y no es posible realizar recomendaciones universales.
- Podría considerarse la mastectomía profiláctica en casos muy seleccionados.
- En mujeres pre-menopáusicas se objetiva beneficio en la reducción de riesgo de cáncer de mama con la realización de salpingo-ooferectomía bilateral profiláctica[84].

Varones de familias de alto y moderado riesgo para cáncer de mama y ovario hereditario (y estudio no informativo)

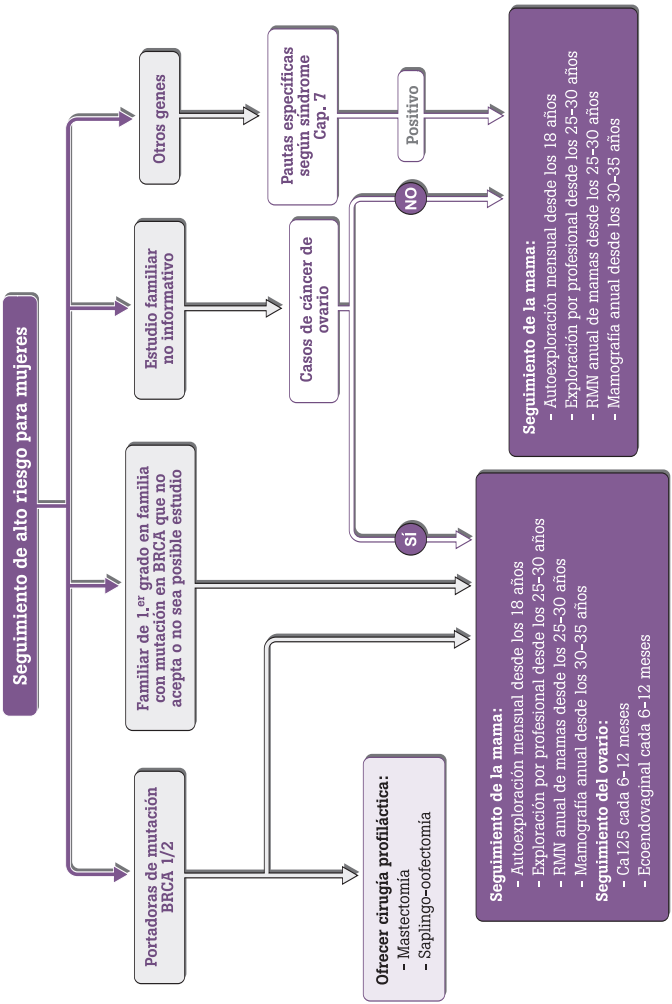
No existen recomendaciones referentes a la vigilancia clínica en los varones que pertenecen a este tipo de familias. Se deben realizar recomendaciones generales del Código Europeo contra el Cáncer e instar al individuo para que siga todas las técnicas de cribado poblacional existentes.

Grado de parentesco al que extender la vigilancia clínica

La ausencia de identificación de una mutación deletérea en los genes *BRCA1/2* plantea la duda de hasta dónde extender los controles clínicos y exploraciones complementarias a lo largo del árbol genealógico alrededor del caso índice.



Algoritmo 2. Diagnóstico para cáncer de mama y ovario hereditarios.



Algoritmo 3. Seguimiento para cáncer de mama y ovario hereditarios.

En ausencia de evidencia científica, nuestra recomendación consensuada y basada en la opinión de expertos[86] es *extender los controles sólo a familiares de primer grado*, teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas en los criterio: no contabilizar los varones en el grado de parentesco e individualizar en las familias no informativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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: 1389-99.
2. NCCN Practice Guidelines in Oncology v.1.2010 Hereditary breast and ovarian cancer. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Acceso 12 de Abril de 2010.
3. Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG41NICEguidance.pdf. Acceso 12 de Abril de 2010.
4. OncoGuía del consejo y asesoramiento genético en el cáncer hereditario. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d´Avaluació de Tecnología i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Junio 2006. (OGO1/2006). Disponible en: http://www.aatrm.net. Acceso 12 de Abril de 2010.
5. Guía de práctica clínica en cáncer hereditario. Generalitat Valenciana. Oficina del plan de cáncer. Disponible en: http://www.rticc.org/docs/publicaciones/documento-1241533785c407efdd4713f43a80458d907910fb4d8d5ab34f.pdf [Acceso 12 de Abril de 2010].
6. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. JAMA. 2007; 297: 2587-95.
7. Young SR, Pilarski RT, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. BMC Cancer. 2009; 9: 86.
8. Vega A, Torres M, Martínez JI, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 in breast and breast/ovarian cancer families shows population substructure in the Iberian Peninsula. Ann Hum Genet. 2002; 63: 29-36.
9. Vega A, Campos B, Bressac-De-Paillerets B, et al. The R71G BRCA1 is a founder Spanish mutation and leads to aberrant splicing of the transcript. Hum Mutat. 2001; 17: 520-1.
10. Graña-Suárez B, Areses-Manrique K, Blanco A, et al. Breast cancer family referrals to a genetic counselling cancer clinic in Galicia (NW Spain) Annals of Oncology. 2006; 17: 274-8.

11. Hampel H, Sweet K, Westman JA, et al. Referral for cancer genetics consultation: a review and compilation of risk assessment criteria. J Med Genet. 2004; 41: 81-91.
12. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: Differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. Breast Cancer Res. 2004; 6: 8-17.
13. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer: v1.2010.
14. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, 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: 2437-43.
15. Graeser M, Engel C, Rhiem K, et al: Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2009; 27: 5887-92.
16. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347: 1233-41.
17. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 366: 2087-106.
18. Hooning MJ, Aleman BM, Hauptmann M, et al. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26: 5561-8.
19. Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast- conserving surgery. N Engl J Med. 2009; 360: 63-70.
20. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with *BRCA1*-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2010; 28: 375-9.
21. Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, et al: Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. J Clin Oncol. 2009; 27: 3764-71.
22. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. J Clin Oncol. 2008; 26: 3785-90.
23. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med. 2009; 361: 123-34.
24. Meijers-Jeijboer H, Van Geel B, Van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2001; 345: 159-64.
25. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, et al. Mastectomía profiláctica para la prevención del cáncer de mama (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2008; 4.
26. Giuliano AE, Boolbol S, Degnim A, et al. Society of Surgical Oncology: Position Statement on Prophylactic Mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 2425- 27.

27. Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer. 2005; 93: 287-92.
28. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009; 101: 80-7.
29. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2006; 7: 223-9.
30. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2005; 23: 7804-10.
31. Narod SA. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Lancet. 2000; 356: 1876-81.
32. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: An update. Int J Cancer. 2006; 118: 2281-84.
33. Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ). National Cancer Institute, 07/01/2010. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics.
34. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in *BRCA1/2* gene mutation carriers and women with high familial risk. J Clin Oncol. 2001; 19: 924-30.
35. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. *BRCA1* and *BRCA2*. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA. 1997; 277: 997-1003.
36. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med. 2004; 351: 427-37.
37. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. Cancer. 2005; 103: 1898-905.
38. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet. 2005; 365: 1769-78.
39. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA. 2004; 292: 1317-25.
40. Lord SJ, Lei W, Craft P, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. Eur J Cancer. 2007; 43: 1905-17.
41. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007; 57: 75-89.
42. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (on-line).
43. Warner E, Messersmith H, Causer P, et al. Systematic review: Using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. Ann Intern Med. 2008; 148: 671-9.
44. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: The EVA Trial. J Clin Oncol. 2010; 28: 1450-7.
45. Klijn JGM. Early diagnosis of hereditary breast cancer by magnetic resonance imaging: what is realistic? J Clin Oncol. 2010; 28: 1441-9.
46. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. Radiology. 2007; 244: 381-8.
47. Narod S, Lynch H, Conway T, et al. Increasing incidence of breast cancer in family with *BRCA1* mutation. Lancet. 1993; 341: 1101-2.
48. Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L, et al. Risk modifiers in carriers of *BRCA1* mutations. Int J Cancer. 1995; 64: 394-8.
49. Milne RL, Osorio A, Ramón y Cajal T, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutations carriers. Breast Cancer Res Treat. 2010; 119: 221-32.
50. Jernström H, Lubinski J, Lynch HT, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2004; 96: 1094-8.
51. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study (IBCCS). J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 535-44.
52. Narod SA, Dubé MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1773-9.
53. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003; 289: 3243-53.
54. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2005; 23: 7804-10.
55. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in *BRCA1* mutation carriers: uncertainty and caution. J Natl Cancer Inst. 2008; 100: 1341-43.
56. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001; 286: 2251-6.
57. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* carriers: an update. Int J Cancer. 2006; 118: 2281-84.
58. Stadler ZK, Kauff ND. Weighing options for cancer risk reduction in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations. J Clin Oncol. 2009; 28: 189-91.

59. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for *BRCA1/2* mutation carriers. J Clin Oncol. 2010; 28: 222-31.
60. Milne RL, Osorio A, Ramón y Cajal T, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in *BRCA1* and *BRCA2* attending genetic counseling units in Spain. Clin Cancer Res. 2008; 14: 2861-9.
61. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA 1* and *BRCA 2* mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2004; 22: 1055-62.
62. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of *BRCA 1* and *BRCA 2* associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol. 2008; 26: 1331-37.
63. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009; 101: 80-7.
64. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. JAMA. 1995; 273: 491-7.
65. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1774-86.
66. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. Lancet Oncol. 2007; 8: 26-34.
67. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. Lancet. 2001; 357: 1467-70.
68. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R Hermon C, Peto R, Reeves G, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. Lancet. 2008; 371: 303-14.
69. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med. 1998; 339: 424-8.
70. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2006; 7: 223-9.
71. Mohamad and Apffelstaedt. Counseling for male BRCA mutation carriers: a review. The Breast. 2008; 17: 441-50.
72. Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. Eur J Cancer. 1998; 34: 1341-7.
73. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. Am Journal of Hum Gen. 1998; 62: 676-89.
74. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. American Journal of Human Genetics. 1997; 60: 1079-84.

75. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. J Natl Can Inst. 2002; 94: 1365-72.
76. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. 2. BRCA1 and BRCA2. JAMA, 1997; 277: 997-1003.
77. Cancer, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGoHFiB). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women without the disease. The Lancet. 2001; 358: 1389-99.
78. Simard J, Dumont M, Moisan AM, et al. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. J Med Genet. 2007; 44: 107-21.
79. Metcalfe KA, Finch A, Poll A, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. British Journal of Cancer. 2009; 100: 421-5.
80. Eccles DM, Pichert G. Familial non-BRCA1/BRCA2-associated breast cancer. Lancet Oncol. 2005; 6: 705-11.
81. Kauff ND, Mitra N, Robson ME, et al. Risk of ovarian cancer in BRCA 1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. J Natl Can Inst. 2005; 97: 1382-84.
82. Kauff N, Cigler T, Hurley K, et al. Incidence of ovarian cancer in *BRCA*-negative hereditary breast cancer families. J Clin Oncol. 2004; 22: abst. 9534.
83. Smith KL, Isaacs C. Management of women at increades risk for hereditary breast cancer. Breast Disease. 2006-2007; 27: 51-67.
84. Kauff N. Management of BRCA-negative hereditary breast cancer families. Educational Session. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Atlanta (Georgia); 2006.
85. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. 2. BRCA1 and BRCA2. JAMA, 1997; 277: 997-1003.
86. The NICE clinical guideline on Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (partial update of CG14). Disponible en:
http://www.nice.org.uk/CG041. Fecha de acceso: 12 de marzo de 2010.

Capítulo 5

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE CÁNCER COLORRECTAL

5.1. POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

La PAF clásica es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen *APC* (5q21). La penetrancia de la enfermedad es superior al 95%[1] y se estima que es responsable del 1-2% de todos los casos de cáncer colorrectal (CCR), por lo que representa el segundo síndrome de predisposición hereditaria de esta neoplasia. Hasta un 30% de los casos se asocia a mutaciones *de novo*[2], lo que significa que la mutación germinal se originó en el esperma u óvulo de un individuo no afectado y se transmitió a su descendencia; por lo tanto, un tercio de los afectados no tendrá historia familiar de la enfermedad.

Se caracteriza por la presencia de un número creciente y progresivo de pólipos adenomatosos (de cientos a miles) en el intestino grueso y en menor medida a lo largo de otras regiones del tracto gastrointestinal. Los pólipos en la PAF suelen aparecer a finales de la primera década de la vida, se mantienen asintomáticos durante la segunda década y, si no se tratan, degeneran en cáncer en prácticamente el 100% de los casos (edad media: 39 años[3]).

Un 40% de los casos presentan manifestaciones extracolónicas[4], como la hipertrofia congénita de epitelio retiniano, que está presente en el 58-92% de los pertenecientes a este síndrome; otras manifestaciones habituales serían lesiones gastroduodenales como hiperplasia de células fúndicas (20-56%), pólipos hiperplásicos (8-44%), adenomas gástricos (2-13%), cánceres gástricos (<1%), adenomas duodenales (24-100%) y carcinomas duodenales y periampulares (<1%), así como otras alteraciones como osteomas mandibulares y craneales (14-93%), quistes epidermoides y fibromas (50%), tumores desmoides (4-15%), tumores hepato-

biliares (<1%), carcinoma papilar de tiroides (2%), tumores del sistema nervioso central (<1%) y anomalías dentales.

La PAF atenuada (PAFA) es una variante de la PAF clásica que se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos, generalmente más de 15 y menos de 100, localizados preferentemente en el colon derecho. Suele presentarse cáncer colorrectal 10 años más tarde que en la PAF clásica. La PAFA no se acompaña de hipertrofia congénita de epitelio retiniano, pero puede presentar adenomas duodenales, pólipos fúndicos gástricos, mayor riesgo que la población general de carcinoma papilar de tiroides y, raras veces, tumores desmoides.

Es importante reconocer estas manifestaciones extracolónicas puesto que, especialmente en la PAFA, pueden aparecer antes que las manifestaciones colónicas. En cuanto al patrón hereditario, la mayoría tiene un patrón autosómico dominante al igual que la forma clásica, pero con un índice de mutaciones *de novo* superior; además también se ha descrito que hasta un 30% siguen un patrón de herencia autosómica recesiva asociada al gen *MYH*; se denomina entonces PAF asociada al gen *MYH* (PAM)[5-7] que fenotípicamente es similar a la PAFA.

Criterios Clínicos de PAF

- PAF clásica. Se define por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos, distribuidos por todo el colon, y aparece a edades tempranas. La localización más frecuente del cáncer es en el colon izquierdo.
- PAF atenuada. Se debe sospechar en un individuo con 15 o más adenomas colorrectales acumulados a lo largo de toda la vida o múltiples adenomas colorrectales y familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF clásica o PAF atenuada (Anexo IV).

Una vez realizado el diagnóstico de sospecha de PAF, el estudio diagnóstico debe completarse intentando identificar las posibles manifestaciones extracolónicas. El estudio diagnóstico debe incluir:

- Colonoscopia total.
- Gastroduodenoscopia preferentemente con endoscopio de visión lateral.
- Ecografía o tomografía computarizada (TC) abdominopélvica (descartar tumor desmoide).
- Evaluación clínica que incluya palpación cervical.
- Retinoscopia (opcional).

- Ortopantomografía (opcional).
- AFP (opcional).

Criterios para remitir a la UCG

- Todas las personas con riesgo aumentado de PAF debido a su historia familiar.
- Individuos sanos asintomáticos pertenecientes a familia con mutación en gen *APC* conocida.
- Siempre que exista un diagnóstico clínico de PAF (por colonoscopia), independientemente de la historia familiar:
  - PAF clásica: > o = 100 pólipos adenomatosos.
  - PAFA: individuos con múltiples adenomas en número >15 aunque <100 (generalmente lesiones planas).

Diagnóstico genético de la poliposis adenomatosa familiar

Tipos de PAF

- PAF clásica. Presenta una herencia autosómica dominante asociada a mutaciones germinales en el gen *APC*. La mayoría de las mutaciones causales en este gen se localizan en la mitad 5' del exón 15 y en los exones 8 y 11, y van a truncar la proteína, a pesar de que puede haber deleciones exónicas y del gen completo. Alrededor de un 20-30% de las mutaciones son *de novo*[2].
- PAF atenuada (PAFA). Constituye una variante de la PAF clásica; la mayoría de casos de PAF atenuada presentan herencia autosómica dominante y son causados por mutaciones en el gen *APC,* principalmente localizadas en los extremos 5' y 3' del gen, y con un índice de mutaciones de novo superior al de la forma clásica.

Recientemente se ha descrito que hasta un 30% de las PAFA siguen un patrón de herencia recesivo causado por mutaciones en *MYH.* Las mutaciones en el gen *MYH* son menos heterogéneas que las de *APC*, y sus frecuencias muestran diferencias étnicas. En caucasoides, las mutaciones p.Y179C y p.G396D (antes nombradas como p.Y165C y p.G382D, respectivamente) suponen el 75% de las variantes identificadas.

Cuando se identifique una mutación bialélica en el gen *MYH* en un paciente, para ofrecer el diagnóstico presintomático a los familiares, hay que tener en cuenta el patrón de herencia recesivo. Se recomendará el

estudio genético de todos los familiares de primer grado y, para un correcto estudio de los hijos, se estudiará previamente el gen *MYH* en el cónyuge, que ha de ser el padre o madre biológico.

Estrategia de estudio molecular

PAF clásica (>100 pólipos): el diagnóstico genético se basa en el estudio molecular del gen *APC* en el caso índice. Si no hay ningún familiar afecto vivo y la poliposis sigue un patrón de herencia autosómico dominante puede considerarse el estudio de mutaciones en los individuos sanos con riesgo de ser portadores.

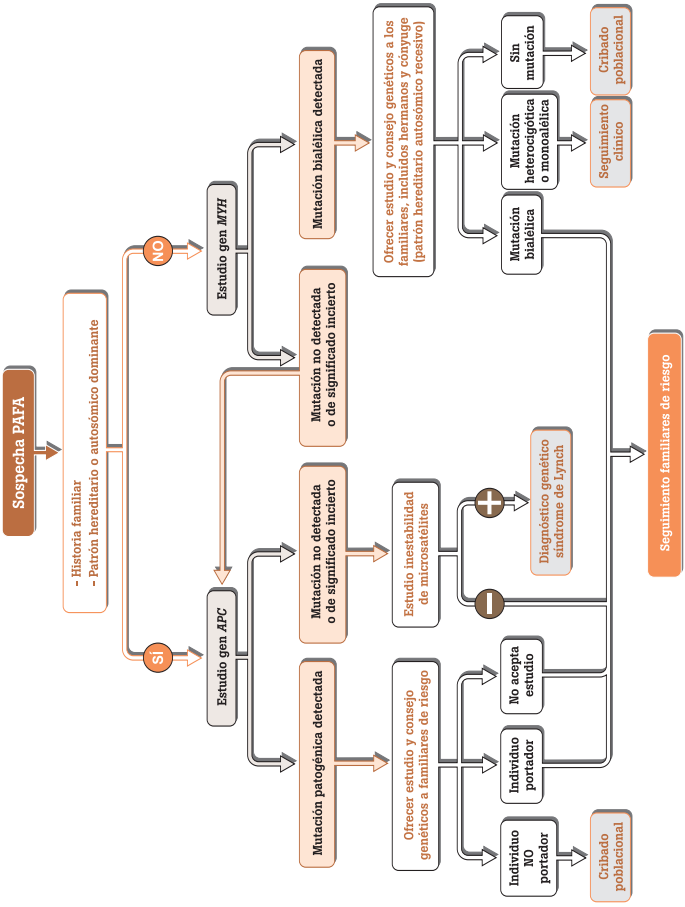
PAFA (>15 pero <100 pólipos adenomatosos): el estudio genético se orientará basándose en si existe o no historia familiar con patrón de herencia autosómica dominante (Algoritmo 4); en caso de que exista se iniciará el estudio molecular del gen *APC*, y si no existe se analizará inicialmente el gen *MYH.* Si no se identifican mutaciones en este gen, se recomendará el estudio de *APC* debido a su alto índice de mutaciones de novo en las PAFA. En caso de no detectarse la mutación causal en *APC* y si la mayoría de los familiares presentan <5 pólipos, se considerará el diagnóstico de CCHNP y se recomendará el estudio de inestabilidad de microsatélites (IMS)[8].

En familias en las que se haya detectado la mutación genética causal, se recomienda ofrecer el estudio directo predictivo a los individuos de riesgo de la familia. Este estudio está indicado sólo cuando existe la seguridad de que se trata de una mutación patogénica. Si se encuentra una variante de significado incierto no podrá ofrecerse test directo predictivo a los familiares hasta que se conozca su implicación en el desarrollo de la enfermedad. Serán necesarios estudios de investigación para su clasificación en neutra o causal.

En la poliposis colónica familiar se plantea la realización del estudio genético a partir de los 10-12 años, ya que los portadores de mutaciones causales desarrollan la enfermedad en prácticamente el 100% de los casos y las medidas terapéuticas y preventivas son efectivas aplicadas a edades precoces.

Métodos

El cribado de mutaciones puntuales en *APC y MYH* se puede realizar mediante diversas técnicas, dependiendo de las preferencias y disponibilidades del laboratorio (secuenciación directa, SSCP, DHPLC, DGGE y PTT para *APC*). Si la técnica utilizada no ha sido la secuenciación directa de



(Adaptación de Guía de Práctica Clínica. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Agència dÀvaluació de Tecnologia i Recerca Mèdique. 2006)

Algoritmo 4. Diagnóstico genético de la poliposis adenomatosa familiar atenuada.

Sanger, las posibles alteraciones que se detecten tendrán que ser confirmadas por esta técnica, que por su sensibilidad es considerada el *gold standard* para la caracterización de mutaciones.

Para el gen *APC*, estas técnicas deberán cubrir toda la secuencia codificante del gen y las regiones intrónicas adyacentes. Se incluirá además el análisis de grandes reordenamientos genómicos que han sido detectados hasta en un 10% de los casos PAF[9].

Control clínico de individuos sanos con PAF clásica (Algoritmo 5)

Individuos de riesgo

- Personas asintomáticas portadoras de mutación patogénica en el gen *APC*.
- Familiares de primer grado de un afecto de PAF en el que no ha sido posible identificar la mutación genética responsable de la enfermedad.

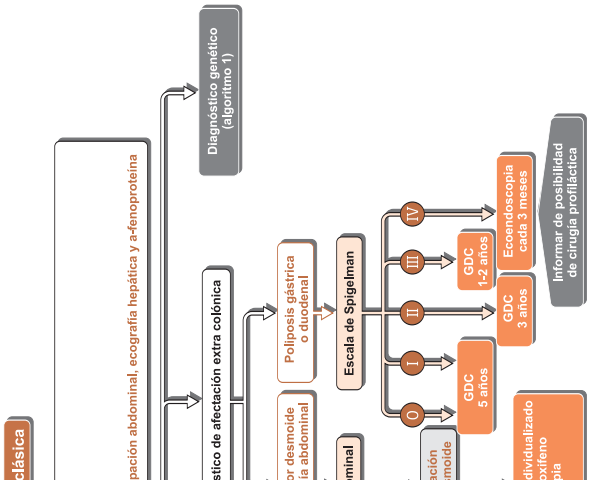
Controles recomendados

a) *Sigmoidoscopia flexible* anual desde los 10-12 años. Cuando se detecten pólipos adenomatosos se realizarán colonoscopias cada 6-12 meses hasta la cirugía (nivel de evidencia III y grado de recomendación B)[10,11]. Si no se evidencian pólipos en las endoscopias realizadas, la periodicidad aconsejada es:

- Anual desde los 10-12 años hasta los 25 años.
- Bienal desde los 26 hasta los 35 años.
- Trienal desde los 36 hasta los 45 años.
- Cada 5-10 años a partir de los 46 años.

b) *Endoscopia digestiva alta* basal para valoración gástrica, duodenal y ampular cada 2-3 años. Si se detectan pólipos en duodeno o ampolla se resecarán y se harán seguimientos (tabla I) según la clasificación de Spigelman, la cual se basa en el número, tamaño y características de los pólipos detectados, como se detalla en las tablas II y III (nivel de evidencia III y grado de recomendación B)[10,11].

c) *Estudio de fondo de ojo basal* para descartar una hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina; se detecta en el 2% de la población general y en la PAF, en el 58-92%: posible marcador biológico de la enfermedad[10].



* Colectomía total + anastomosis ileorrectal, proctocolectomía + reservorio ileal + anastomosis ileoanal, proctocolectomía + ileostomía definitiva.
GDC: gastroduodenoscopia.
TC: tomografía computerizada.
AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Adaptación de: OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario, junio 2006. www.aatrm.net

Algoritmo 5. Seguimiento de Poliposis Adenomatosa Familiar Clásica.

Tabla I. Recomendaciones de seguimiento endoscópico de posible afectación digestiva alta según estadios de Spigelman

Estadio 0	Endoscopia cada 5 años, con biopsias múltiples al azar de pliegues mucosos
Estadio I	Endoscopia* cada 5 años
Estadio II	Endoscopia* cada 3 años
Estadio III	Endoscopia* cada 1/2-2 años
Estadio IV	Ecoendoscopia* cada 3 meses y valorar cirugía duodenal

* incluir polipectomía o múltiples biopsias de los pólipos.

Tabla II. Score para la Clasificación de Spigelman

Score	**1**	**2**	**3**
Número	1-4	5-20	>20
Tamaño (cm)	1-4	5-10	>10
Tipo histológico	Tubular	Túbulo-velloso	Velloso
Displasia	Leve	Moderada	Severa

Tabla III. Clasificación/Estadios de Spigelman

Estadios	**0**	**I**	**II**	**III**	**IV**
Score	0	1-4	5-6	7-8	9-12

d) Evaluación clínica anual que incluye *palpación tiroidea (*nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].

e) Determinación de *AFP sérica y ecografía abdominal* en hijos de pacientes afectos de PAF desde el nacimiento hasta los 5 años por el riesgo de *hepatoblastoma* (1,6%). Estas medidas se han sugerido por la potencial curación con cirugía precoz. (Nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].

f) Si existe antecedente de cirugía abdominal (colectomía u otra no oncológica), dado que los *tumores desmoides* son causa frecuente de morbimortalidad, se recomienda valoración clínica periódica y

ante sospecha, cribado mediante *TC y/o ecografía abdominal (*nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].

g) En los pacientes con PAF *en los que se ha realizado la colectomía:*

- Los *tumores desmoides* son la segunda causa de muerte tras el carcinoma periampular. Se recomienda valoración clínica periódica y, ante sospecha, cribado mediante *TC y/o ecografía abdominal* (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].
- En *individuos* con anastomosis íleo-rectal o reservorio se recomienda el seguimiento *endoscópico tras la cirugía* (nivel de evidencia II y grado de recomendación B)[10,11]; se basa en rectoscopia cada 6 meses o reservorioscopia cada 1-3 años, respectivamente (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11], y sigue siendo fundamental el seguimiento de las manifestaciones extracolónicas[10,11].

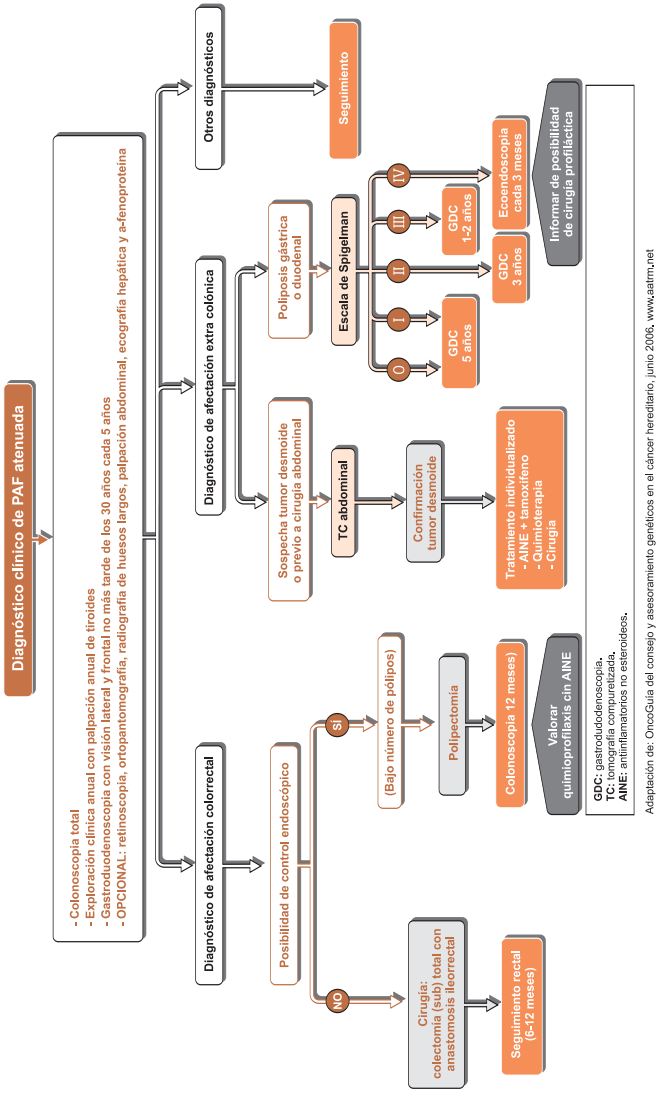
Control clínico de individuos sanos con PAFA (Algoritmo 6)

Individuos de riesgo

- Sanos, asintomáticos, portadores de mutaciones.
- Sanos, asintomáticos, pertenecientes a familias con PAFA en los que no se ha identificado la mutación patogénica.

Controles recomendados

- Colonoscopia completa desde los 15-25 años, en función de la edad de presentación de la enfermedad en los familiares afectos y posteriormente se hará cada 5 años hasta la edad de 30 años; desde entonces, cada 2 años hasta los 74 años. Posteriormente se individualizará cada caso según la patología asociada y el PS del paciente.
- Si se detectan pólipos adenomatosos en la colonoscopia y éstos pueden ser resecados mediante polipectomía, deberá repetirse la prueba anualmente (nivel de evidencia III y grado de recomendación C)[10,11].
- Igual cribado de manifestaciones extracolónicas que en la PAF clásica (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].
- En la MAP el cribado y el tratamiento (portadores bialélicos) es similar al de los pacientes con PAFA asociada al gen *APC.*
- En individuos portadores monocigotos de mutación en gen *MYH* no está claro que haya mayor riesgo de desarrollar CCR, por lo que hay disparidad en cuanto a los seguimientos a realizar; hay estu-



Algoritmo 6. Seguimiento de Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada.

dios que demuestran un riesgo de CCR que se duplica en los portadores monoalélicos y otros que no evidencian relevancia clínica en estos individuos[12].

Modificaciones del riesgo y Prevención Primaria

Educación para la salud (Código Europeo Contra el Cáncer, Anexo II)

Correcciones dietéticas

Prevención quirúrgica del cáncer en individuos afectos de PAF

El tratamiento del paciente con PAF ha de ir encaminado a evitar las causas de morbimortalidad más frecuentes de esta enfermedad: el cáncer colorrectal, el cáncer duodenal y los tumores desmoides.

Cáncer colorrectal

La *afectación colónica* de la PAF debe tratarse con la colectomía profiláctica, que se hará tras la pubertad, siendo el tamaño y la histología de los pólipos detectados los que marquen el momento ideal para realizar el tratamiento quirúrgico. En familias con tumores desmoides de pared abdominal se aconseja retrasar lo máximo posible el momento de la cirugía.

En cuanto al tipo de cirugía, se ha evolucionado considerablemente, buscando no sólo extirpar toda la mucosa colónica, sino también intentando asegurar la vía de evacuación fecal normal, la continencia anal y la normofunción vesical y sexual *(*nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11]. La elección de la técnica quirúrgica depende de distintos factores, como la edad de diagnóstico de la PAF, su fenotipo, la historia familiar, la afectación rectal, el seguimiento posterior y, fundamentalmente, la decisión del individuo afecto[13]. Las opciones quirúrgicas son:

- *Colectomía total con mucosectomía endoanal y anastomosis ileoanal con reservorio ileoanal (de elección),* aunque presenta la mayor morbilidad operatoria.
- *Panproctocolectomía total con ileostomía terminal*: en desuso por su alto índice de complicaciones y por ileostomía.
- *Colectomía total con anastomosis ileorrectal*; es poco usada por alto riesgo de recidiva en mucosa del muñón rectal, aun-

que está indicada en pacientes jóvenes con escasos pólipos en recto e historia familiar de formas leves de PAF o en PAF atenuada, y que estén dispuestos a asumir seguimientos más estrictos. Se ha evidenciado que el riesgo acumulado de cáncer en recto a 10, 20 y 40 años es del 4%, 12% y 32%, respectivamente, por lo que conviene informar al paciente de un posible rescate quirúrgico posterior.

Poliposis duodenal

Su manejo depende de tres parámetros:

- Localización: los fúndicos e hiperplásicos no precisan tratamiento; los pólipos ampulares son de difícil tratamiento por el alto riesgo de iatrogenia.
- Número:
  - Pólipos aislados: polipectomía endoscópica es la mejor opción.
  - Afectación grave con pólipos múltiples, estadio IV de Spigelman, el tratamiento recomendado es la duodenopancreatectomía cefálica con preservación de píloro y anastomosis pancreato-gástrica (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].
- Características histológicas: grandes, vellosos o con displasia severa: similar a los pólipos múltiples.

Tumores desmoides

El tratamiento es empírico, buscando el equilibrio entre la toxicidad de la cirugía de los desmoides intraabdominales y los beneficios esperables (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11]. Los tumores desmoides de pared abdominal y extremidades pueden tratarse con exéresis quirúrgica amplia. Los desmoides mesentéricos o retroperitoneales tienen un difícil tratamiento quirúrgico por alta tasa de complicaciones (fístulas, infecciones, intestino corto) por lo que se reserva para situaciones de urgencia vital como obstrucciones intestinales o isquemias a tratar por personal cualificado. Generalmente, el tratamiento quirúrgico en estos casos se reserva a una tercera o cuarta opción terapéutica tras progresión a otras opciones como AINEs +/- antiestrógenos, quimioterapia y/o radioterapia.

Prevención quirúrgica del cáncer en individuos afectos de PAFA

Se basará en cirugía colónica profiláctica en caso de adenoma múltiples en los que no pueda hacerse un adecuado seguimiento mediante colonoscopias y polipectomías; de elección sería la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].

En afectación extracolónica igual actitud terapéutica que en la PAF clásica (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11,14].

En la MAP el cribado y el tratamiento (portadores bialélicos) es similar al de los pacientes con PAFA asociada al gen *APC*. En individuos portadores monocigotos no está claro que haya mayor riesgo de desarrollar CCR, por lo que hay disparidad en cuanto a los seguimientos a realizar; hay estudios que demuestran un riesgo de CCR que se duplica en los portadores monoalélicos y otros que no evidencian relevancia clínica en estos individuos[12].

Quimioprevención

Estudios aleatorizados han demostrado que tanto sulindaco como celecoxib reducen el número y producen regresión de adenomas ya establecidos, por lo que tanto la FDA como la EMEA han autorizado el uso de dichos fármacos con intención de retrasar la cirugía lo más posible, pero no la excluye. Su administración no está justificada en prevención primaria de la PAF (nivel de evidencia I y grado de recomendación A)[10,11]. Únicamente son aceptados como terapia adyuvante a la cirugía en caso de pólipos residuales, lo cual no elimina de ningún modo el continuar un adecuado seguimiento (nivel de evidencia IIb y grado de recomendación B)[10,11].

5.2. CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)/SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch, también conocido como cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), es una enfermedad con herencia autosómica dominante asociada a mutaciones germinales en genes implicados en la vía de reparación en el aparejamiento del ADN (genes *MMR*: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*...). Las mutaciones en *MLH1 y MSH2* son las más frecuentes y representan cerca del 90% de las mutaciones detectadas en CCHNP, mientras que las mutaciones en *MSH6* suponen un 7-10% y las de *PMS2* <5%[15-18]. La existencia de mutaciones *de novo* es anecdótica y pocas veces se observa un salto de generaciones[19].

Una alteración en estos genes provoca la aparición de múltiples mutaciones somáticas en las secuencias repetitivas de ADN (microsatélites) en todo el genoma de los tumores. Esta forma de inestabilidad genómica se denomina inestabilidad de microsatélites y representa la principal característica del síndrome de Lynch.

Características clínicas

El síndrome de Lynch se caracteriza por determinados rasgos clínicos y patológicos específicos. Entre las características más importantes están:

- Diagnóstico del CCR a una edad temprana (media de edad de 46 años). Estos cánceres suelen ser diploides con inestabilidad de microsatélites, presencia de linfocitos alrededor del tumor, diferenciación en anillo de sello y reacción tipo Crohn +.
- Entre un 15% y un 20% de los casos presentarán tumores múltiples sincrónicos o metacrónicos.
- Rápida progresión de la secuencia adenoma-carcinoma (3 años)[20].
- Amplio espectro de cánceres asociado al síndrome de Lynch (tabla III) El cáncer de endometrio se asocia a mutaciones *MSH2* y *MSH6* más frecuentemente y el gástrico suele ser tipo intestinal.
- Lesiones cutáneas (tumores sebáceos: adenomas, epiteliomas, carcinomas, queratoacantomas).

Este síndrome presenta una elevada penetrancia: el riesgo de desarrollar CCR a lo largo de la vida es del 65-80% para los varones y 30-70% para las mujeres[22], mientras que el de cáncer de endometrio es del 40-60%, siendo el riesgo para las otras neoplasias menor del 20% (tabla IV).

Diagnóstico del síndrome de Lynch (CCHNP) y criterios para remitir a una UCG

En el año 1989 se publican los criterios de Ámsterdam I por el Internacional Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer para unificar la definición clínica del síndrome de Lynch. Posteriormente, en el año 1999 y para incluir los tumores extracolónicos, se revisan estos criterios y se crean los criterios de Ámsterdam II (tabla V).

Tabla IV. Riesgo de desarrollar cáncer en individuos con CCHNP a los 70 años comparado con la población general[23]

Cáncer	Riesgo en población general (%)	Riesgo en CCHNP (%)	Edad media al diagnóstico en CCHNP (años)
Colon	5,5	80	44
Endometrio	2,7	40-60	46
Estómago	<1	11-19	56
Ovario	1,6	9-12	42,5
Tracto hepatobiliar	<1	2-7	No reportado
Tracto urinario	<1	4-5	55
Intestino delgado	<1	1-4	49
SNC	<1	1-3	50

Tabla V. Criterios de diagnóstico de CCHNP

CRITERIOS DE ÁMSTERDAM I (tienen que cumplirse todos los criterios)

Deberá haber al menos 3 familiares afectados con CCR:

- Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.
- Al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Deberá excluirse la Poliposis Adenomatosa Familiar.
- Los tumores deben ser confirmados mediante estudio anatomopatológico.

CRITERIOS DE ÁMSTERDAM II (tienen que cumplirse todos los criterios)

Debe haber al menos 3 familiares con CCR o con un cáncer asociado al síndrome de Lynch (cáncer de endometrio, de intestino delgado, de uréter o de pelvis renal).

- Uno de los afectados deberá ser familiar en primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.
- Al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Deberá excluirse la Poliposis Adenomatosa Familiar.
- Los tumores deben ser confirmados mediante estudio anatomopatológico.

Con el descubrimiento de la inestabilidad de microsatélites y su alta frecuencia en CCR asociado a CCHNP, se propusieron en 1997 los criterios de Bethesda, con el objetivo de identificar tumores colorrectales candidatos a realizar el estudio IMS[24]. Posteriormente, en el año 2004, se publicaron los

criterios revisados de Bethesda[25] (tabla V); se estima que el 19% de los pacientes con CCR cumplen al menos uno de los criterios de Bethesda[26].

Debido a la elevada incidencia de cáncer colorrectal no es posible efectuar el análisis genético a todos los enfermos afectos, por lo que se seleccionarán los pacientes sobre la base de criterios clínicos de sospecha. Estos criterios incluyen los de Ámsterdam originales o revisados, que son muy específicos pero poco sensibles, por lo que también se propuso utilizar los criterios de Bethesda recientemente revisados[14,27]. De este modo las indicaciones finales se establecen de la siguiente forma:

- Criterios para remitir a un individuo a una UCG:
  - Afecto por CCR si cumple los criterios de Bethesda,
  - Sano o afecto por CCR o tumor asociado al síndrome si pertenece a una familia en la que se cumplan criterios de Ámsterdam.
- Criterios de indicación de estudios moleculares: afecto que cumpla criterios de Ámsterdam o de Bethesda (tablas V y VI; Algoritmo 7).

Estrategia de estudio molecular (Algoritmo 7)

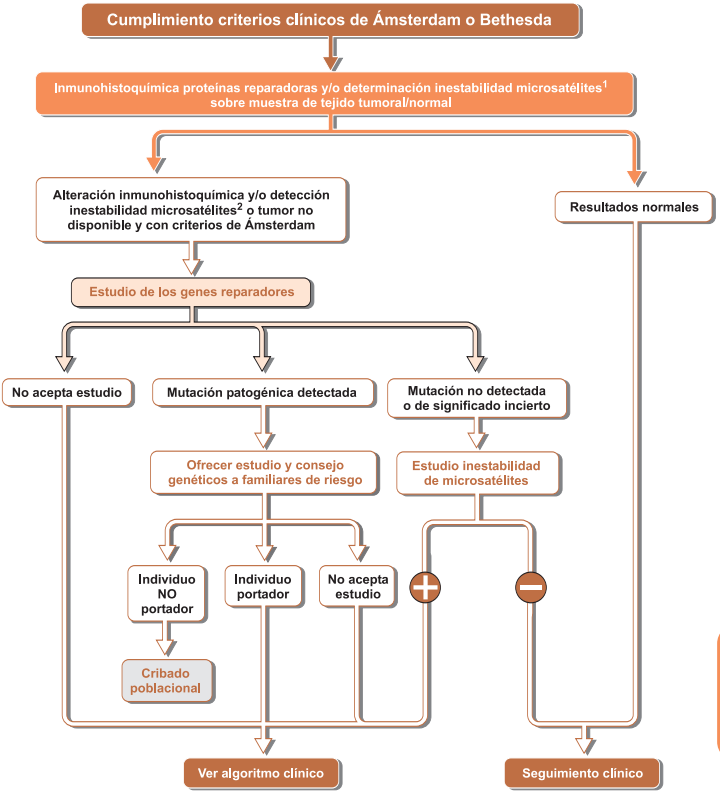
Tabla VI. Criterios de indicación de estudio de Inestabilidad de Microsatélites

CRITERIOS DE BETHESDA (tiene que cumplirse alguno de los criterios)

- CCR diagnosticado en un paciente <50 años de edad.
- Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de CCR y un tumor asociado a CCHNP*, independientemente de la edad.
- CCR con histología compatible con tumor** de IMS diagnosticado en pacientes <60 años.
- Pacientes con CCR y un familiar de primer grado con un tumor asociado a CCHNP, y con uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años.
- Pacientes con CCR con dos ó más familiares de primer o de segundo grado con un tumor asociado a CCHNP, independientemente de la edad.

* Tumores asociados a CCHNP: CCR, endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, cerebral, adenomas sebáceos y queratoacantomas (síndrome de Muir Torre) y tumores de intestino delgado.

**Presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, reacción Chron+, diferenciación mucinosa/anillo de sello o medular.



[1] Realizar ambas pruebas en los casos siguientes:
- Familia con criterios de Ámsterdam e inestabilidad de microsatélites negativa.
- Cuando se ha realizado en primer lugar inmunihistoquímica y el resultado es normal, hacer la detección de inestabilidad de microsatélites.
- Cuando el resultado de la detección de inestabilidad de microsatélites o de la inmunohistoquímica no es concluyente.

[2] Si la IMS es negativa o se pierde la expresión de MLH1 se descartará la hipermetilación de MLH1 mediante análisis de la mutación
somática p.V600E de BRAF.

(Adaptación de Guía de Práctica Clínica. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Agència dÁvaluació de Tecnología i Recerca Mèdiques. 2006)

Algoritmo 7. Diagnóstico genético del síndrome de Lynch.

Una estrategia efectiva para seleccionar los individuos candidatos a estudio genético es la realización en el tumor del estudio de inestabilidad de microsatélites o la tinción por inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas reparadoras. Aunque hay trabajos que sugieren que el análisis de IMS es más sensible que la IHQ, lo más recomendable es utilizar ambas de manera complementaria en la fase de cribado molecular del CCHNP ya que la IHQ puede además orientar al gen por el que conviene comenzar el estudio[28].

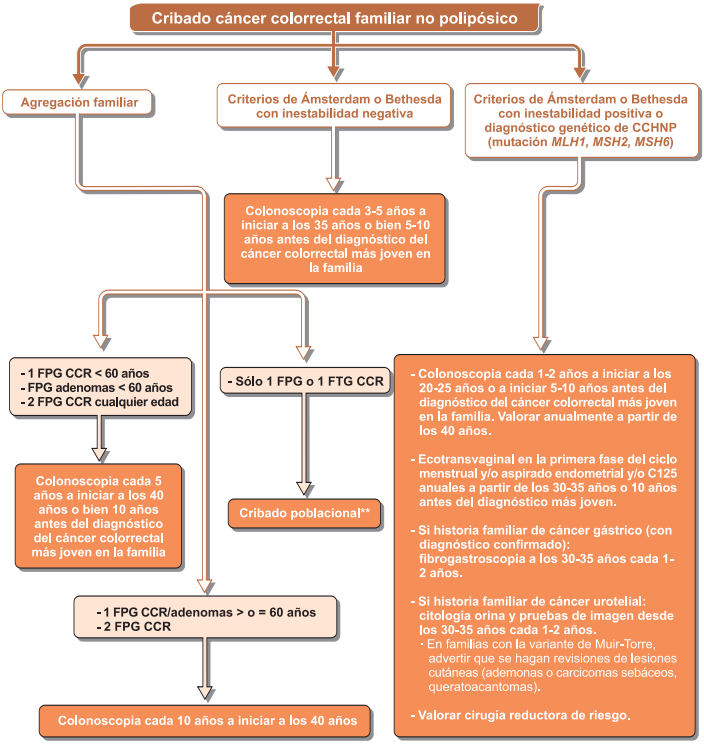
Familias que cumplen criterios clínicos de Ámsterdam I y II

Se seleccionará para el estudio al individuo con más factores clínicos sugestivos de CCHNP:

- Si hay tejido tumoral disponible son candidatas a estudio de IHQ e IMS.
  - Si el tumor presenta inestabilidad o pérdida de expresión de las proteínas MMR se analizará en línea germinal el gen correspondiente.
  - Si el tumor no presenta inestabilidad ni pérdida de expresión de las proteínas MMR, no se recomienda continuar con el estudio genético dada la poca probabilidad de identificar una mutación patogénica (cáncer colorrectal familiar tipo X, para las familias CAI + y MSS).
- Si la IHQ y la IMS no son valorables o no se dispone de tumor, se deberá realizar el estudio en línea germinal de *MLH1 y MSH2*.
- Excepcionalmente, si no hay ningún familiar afecto vivo, puede considerarse el estudio de mutaciones en los individuos sanos con riesgo de ser portadores siempre que se tenga una orientación por IHQ del gen a estudiar.

Individuos que cumplen criterios clínicos de Bethesda se realizará el estudio de IMS e IHQ

- Si el tumor presenta inestabilidad o pérdida de expresión de las proteínas MMR se analizará en línea germinal el gen correspondiente.
- Si el tumor no presenta inestabilidad o pérdida de expresión de las proteínas MMR, no se recomienda continuar con el estudio genético dada la poca probabilidad de identificar una mutación patogénica.



* Actualmente no hay datos en nuestro país sobre la penetrancia de mutaciones de *MSH6* para modificar el cribado en portadores de mutaciones en éste gen.
** Inicio a los 50 años, con test de sangre oculta en heces cada 1 o 2 años y/o sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años.
CCR: cáncer colorrectal.
CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico.
FPG: familiar de primer grado.
FSG: familiar de segundo grado.
FTG: familiar de tercer grado.

(Adaptación de: OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario, junio 2006. www.aatrm.net

Algoritmo 8. Seguimiento en cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

Familias en que las que se haya detectado la mutación genética causal

Se recomienda ofrecer el estudio directo predictivo a los individuos de riesgo de la familia, mayores de edad, si y sólo si, existe la seguridad de que se trata de una mutación patogénica. Si se encuentra una variante de significado incierto no podrá ofrecerse test directo predictivo a los familiares hasta que se conozca su implicación en el desarrollo de la enfermedad. Serán necesarios estudios de investigación para su clasificación en neutra o causal.

Se desaconseja el estudio genético predictivo en menores de edad, ya que las medidas terapéuticas o de prevención del síndrome de Lynch no se inician hasta la edad adulta (20-25 años). La información obtenida en menores de edad no aporta ningún beneficio.

Material y métodos esenciales para estudio molecular

Inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras en tejido tumoral

Esta técnica detecta la presencia o ausencia de expresión de las proteínas reparadoras (*MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2*). Es importante tener en cuenta que algunas mutaciones en genes reparadores no producen ausencia de la proteína correspondiente, así como que los cambios epigenéticos pueden provocar ausencia de expresión.

Análisis de inestabilidad de microsatélites en tejido tumoral

Con el fin de evitar falsos negativos, la realización de esta prueba en tejido incluido en parafina sólo debe realizarse cuando el área correspondiente al tumor esté correctamente señalizada en el bloque. En los cortes de tejido congelado sólo se incluirá tejido tumoral para su posterior análisis.

Es recomendable remitir muestra de tejido sano, que puede estar incluida en la pieza parafinada o enviarse aparte (mucosa colorectal adyacente al tumor o sangre).

La utilización de un panel de marcadores microsatélites mononucleotídicos y cuasimonomórficos ofrece mucha especificidad y sensibilidad para detectar IMS en cáncer colorrectal, gástrico y de endometrio, y evita

la necesidad de analizar tejido normal[27]. El NCI (National Cancer Institute) define tumores con alta inestabilidad cuando aparece inestabilidad en 2 o más marcadores de los 5 analizados.

A pesar de que se ha observado que los adenomas con alto grado de displasia tienen mayor probabilidad de presentar inestabilidad que los tempranos, y que éstos pueden adquirirla al ir evolucionando a adenomas tardíos[29], se recomienda, siempre que sea posible, realizar el estudio IMS en muestra de cáncer para evitar posibles falsos negativos.

Aunque la IMS es un marcador fenotípico de la CCHNP, puede encontrarse en el 15% de los tumores colorrectales esporádicos (debido a una hipermetilación del promotor de *MLH1* o mutaciones somáticas en alguno de los genes reparadores). Se acepta el estudio de la mutación somática p.V600E de *BRAF* como marcador de hipermetilación de *MLH1*[28].

Detección de mutaciones germinales en ADN genómico

El cribado de mutaciones puntuales en los genes reparadores implicados se puede realizar mediante diversas técnicas dependiendo de las preferencias y disponibilidades del laboratorio (SSCP [*Single Strand Conformation Polymorphism*], PTT [*Protein Truncation Test*], DHPLC [*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*], DGGE [*Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*]…). Si la técnica utilizada no ha sido la secuenciación directa de Sanger, las posibles alteraciones que se detecten tendrán que ser confirmadas por esta técnica, que por su sensibilidad es considerada el *gold standard* para la caracterización de mutaciones. Estas técnicas deberían cubrir toda la secuencia codificante de los genes y las regiones intrónicas adyacentes.

Se puede optar por realizar la detección de reordenamientos genómicos en los genes reparadores previo al cribado de mutaciones puntuales debido a la relativa elevada frecuencia de estas alteraciones en familias con CCHNP[30].

Resultados

- IMS/ IHQ no alteradas.
- Estudio en línea germinal informativo: identificada mutación patogénica. Procede test de portadores.
- Estudio en línea germinal no informativo.

Control clínico de individuos sanos afectos de CCHNP

Individuos de riesgo

- Personas asintomáticas portadoras de mutación patogénica en los genes reparadores.
- Familiares de primer grado asintomáticos de un afecto de CCHNP en el que no ha sido posible testar la mutación genética responsable de la enfermedad.

Controles recomendados

- Cribado específico del CCR: colonoscopia total bienal, que se iniciará a los 20-25 años y una colonoscopia anual a partir de los 40 años[10]. El trabajo de Jarvinen *et al.* muestra una reducción del 60% de la incidencia de CCR y un incremento en la supervivencia global de igual valor en los portadores de mutación en estos genes que siguieron colonoscopias periódicas (nivel evidencia IV y grado de recomendación C)[11,31].
- Cribado del cáncer extracolónico:
  - Alto riesgo de cáncer de endometrio y moderado riesgo de cáncer de ovario: eco transvaginal y aspirado endometrial anual a partir de los 30 años y, de modo opcional, la determinación de niveles séricos de CA 125 anual desde los 30 años. Es importante discutir con las mujeres sanas portadoras de mutación la baja sensibilidad y especificidad para detectar el cáncer de ovario (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].
  - En cuanto al cribado de tumores en otras localizaciones (estómago, páncreas, conducto biliar, uréter y pelvis renal, tumores cerebrales, adenomas de glándula sebácea, queratoacantomas y carcinomas de intestino delgado), debe individualizarse en función del espectro de tumores que aparecen en cada familia en particular.
  - Endoscopia gástrica anual desde los 30-35 años sólo en familias con alta incidencia de este tipo de tumor en países occidentales (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].
  - Vigilancia del carcinoma urotelial en familias que los presentan con sedimento urinario, citología urinaria y eco renal anual, desde los 30-35 años (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].

Control clínico de individuos afectos de cáncer en contexto de CCHNP

Los portadores de mutación diagnosticados de alguna neoplasia relacionada con este síndrome, tras su curación, deberían continuar posteriormente con cribado adecuado, tanto a nivel colónico como extracolónico.

Si el cáncer diagnosticado ha sido CCR y se ha realizado resección segmentaria colónica, la mitad de los pacientes presentarán una neoplasia colorrectal en los 10 años siguientes, y si se ha optado por cirugía con preservación de recto, hay un riesgo de desarrollar cáncer rectal del 12% a 12 años. Por todo ello se recomienda continuar realizando endoscopias cada 1-3 años en función de la edad, patología asociada y el tipo de cirugía realizada (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].

Modificaciones del riesgo y Prevención Primaria

Educación para la salud (Código Europeo Contra el Cáncer, Anexo II)

Correcciones dietéticas

Prevención quirúrgica del cáncer en individuos afectos de CCHNP

Cáncer colorrectal

a) En sano, asintomático de riesgo: el seguimiento mediante colonoscopia en estos individuos ha demostrado una disminución significativa de la mortalidad por CCR, por lo que la cirugía colorrectal profiláctica es difícil de justificar en este contexto. Se podría justificar en casos de cancerofobia tras valoración psicológica previa que lo indique, si no es posible cumplir los programas de cribado o si no es posible realizar colonoscopias por motivos técnicos (consenso de panelistas).
b) En paciente ya diagnosticado de CCR: cirugía ampliada con intención preventiva:
   - Colectomía total con anastomosis ileorrectal y/o coloproctectomía con reconstrucción funcional (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10,11].
   - Histerectomía en mujeres sometidas a resección de CCR (nivel de evidencia III y grado de recomendación B)[10,11].

a) Postmenopáusicas portadoras de mutación en *MSH6:* histerectomía tras la menopausia *(*nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10].
b) Mujeres sin deseo de descendencia portadoras de mutación en *MSH2, MLH1 y MSH6*: salpingo-ovariectomía bilateral tras la maternidad (si alto número de casos en la familia) (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C)[10].

5.3. CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR TIPO X[11]

Hay estudios de cohorte que sugieren que las familias que cumplen criterios de Ámsterdam I, pero en las que no existe defecto en los genes reparadores ni IMS, no comparten la misma incidencia de cáncer que familias con CCHNP (con mutación identificada en uno de los genes reparadores). Este grupo de familias se han designado como tipo X; su base genética se desconoce y los miembros de estas familias tienen menor incidencia de CCR (aunque más que la población general), su edad al diagnóstico es más tardía y no tienen mayor riesgo para otras neoplasias.

Para definir a una familia X deberían cumplirse los siguientes requisitos[32]:

- Cumplir criterios de Ámsterdam I.
- Haber estudiado más de un bloque tumoral dentro de la familia y que ninguno presente IMS.
- Haber realizado IHQ (*MLH1, MSH2, MSH6* y *PMS2*) de más de un bloque tumoral dentro de la familia y que presenten una expresión conservada.
- Si se ha realizado la secuenciación y estudio de grandes deleciones en los genes reparadores, no se ha identificado ninguna alteración genética.

En estos casos se recomienda un seguimiento menos estricto con colonoscopia cada 5 años a iniciar a los 35 años o 5-10 años antes del diagnóstico más joven en la familia[33].

5.4. AGREGACIÓN FAMILIAR

El CCHNP y la PAF están asociados a mutaciones de alta penetrancia en genes de susceptibilidad que siguen patrones de herencia mendelia-

nos, y representan aproximadamente el 5% del CCR. La mayoría de casos restantes en que se observa agregación familiar (15-20% de todos los casos de CCR) pueden representar formas incompletas de CCHNP, o bien son probablemente debidos a una herencia poligénica en la que la combinación de variantes genéticas de baja penetrancia en diferentes loci confiere un riesgo moderado de CCR[11].

La estrategia del cribado a seguir la determinarán una serie de variantes entre las que se incluyen el número de familiares afectos, el grado de parentesco y la edad al momento del diagnóstico, ya que éstas son las principales variables asociadas al riesgo de CCR en los distintos estudios[34].

La revisión de Burt[35] analiza el riesgo de CCR teniendo en cuenta estos parámetros y los agrupa según el riesgo familiar, como las tablas VII y VIII.

Organizaciones como la National Comprehensive Cancer Network recomiendan que en estos casos el cribado para el CCR se inicie a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico más joven en la familia, con una periodicidad de 5-10 años (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C).

Otras organizaciones y consensos publicados especifican más el cribado a realizar en individuos con antecedentes familiares de CCR que no cumplan criterios ya descritos de poliposis familiares ni CNP, en función del grado de parentesco, el número de familiares afectos y la edad del diagnóstico. A modo de ejemplo se citan las recomendaciones de la Guía de la Práctica Clínica consensuada por la Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano de 2004[34]:

- Si dos o más familiares de primer grado afectos: colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven (lo que ocurra primero).
- Si sólo un familiar de primer grado afecto pero diagnosticado por debajo de los 60 años: igual que en el punto anterior.
- Si sólo un familiar de primer grado afecto pero diagnosticado a una edad igual o superior de los 60 años: cribado igual al de la población de riesgo medio, a la que se define como los individuos mayores de 50 años sin otros factores de riesgo para el desarrollo de CCR, que se basaría en colonoscopia cada 10 años, pero iniciándolo a los 40 años de edad.

Tabla VII

Estudio	OR para el riesgo de CCR con 1 familiar de primer grado afecto	OR para el riesgo de CCR con 2 familiares de primer grado afecto	OR para el riesgo de CCR en familiares en función de la edad de diagnóstico del caso índice
St John, *et al.*	1,8 (1,2-2,7)	5,7 (1,7-19,3)	<45 años: 3,7 (1,5-9,1)
Fuchs, *et al.*	1,72 (1,34-2,19)	2,75 (1,34-5,63)	<45 años: 5,4 (1,9-14,6)
Winawe, *et al.*	1,78 (1,18-2,76)	3,25 (1,92-5,52)	<60 años: 2,6 (1,5-4,6)
Ahsan, *et al.*	1,74 (1,24-2,45)	—	<50 años: 4,4 (2,2-8,5)

Tabla VIII

Situación familiar	Riesgo acumulado de CCR
Riesgo en población general (EEUU)	6%
1 familiar de primer grado con CCR	2-3 veces*
2 familiares de primer grado con CCR	3-4 veces*
1 familiar de primer grado con CCR diagnosticado <50 años	3-4 veces*
1 familiar de 2º o 3º grado con CCR	1,5 veces*
2 familiares de 2º grado con CCR	2-3 veces*
1 familiar de primer grado con adenoma colorrectal	2 veces*

*Incremento respecto al riesgo de la población general (6%).

- Si los antecedentes de CCR son en familiares de 2º grado, el cribado va a depender del número de familiares afectos:
  - Si dos ó más familiares afectos, cribado de la población de riesgo medio iniciándolo a los 40 años.
  - Si sólo un familiar diagnosticado, cribado idéntico al de la población de riesgo medio.
- Si sólo familiares de tercer grado afectos, el cribado es idéntico al de la población de riesgo medio.

5.5. MEDIDAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA GENERALES PARA TODOS LOS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CCR

Educación para la salud y Código Europeo Contra el Cáncer (Anexo II)

Cambios del estilo de vida y modificaciones dietéticas

Basadas en el documento de la OMS y específicas del Nacional Cancer Institute y recomendaciones dietéticas para CCR según documento de la biblioteca Conchrane, que pueden resumirse en las siguientes[34]:

- Control adecuado del peso (evitar la obesidad).
- Ejercicio físico dinámico regular.
- Seguir una dieta equilibrada, en la que se aconseja:
  - Elevada ingesta de:
    - Alimentos ricos en fibra.
    - Frutas frescas, principalmente con elevado contenido en vitamina C, y verduras.
    - También parecen beneficiosos los alimentos ricos en carotenoides (zanahoria, tomate…), componentes allium, el té verde y la dieta rica en leche y derivados.
  - Baja ingesta de:
    - Sal, comidas saladas. Salazones, frutos secos salados, comidas precocinadas, alimentos conservados en vinagre (encurtidos).
    - Carne roja como la de vacuno, porcino, ovino… (limitar a una o dos veces por semana) y carne procesada (embutidos, bacon, salchichas, etc.).
    - Ahumados y alimentos cocinados a la parrilla/ brasa/ grill o fritos muy hechos.
- Abstención de tabaco.
- Moderar la ingesta de alcohol (no se puede hacer recomendaciones ni en cantidad ni en tipo de alcohol, en el momento actual).
- En el momento actual no existen datos sobre suplementos dietéticos que hayan demostrado eficacia en la prevención de ninguno de los tumores en riesgo para el síndrome de Lynch.
- El tratamiento erradicador del estado de portador de *H. pylori* se recomienda en estos individuos.

5.6. CRITERIOS DE CONSULTA ENTRE INTERVALOS DE SEGUIMIENTO ORDINARIOS

A pesar de todas las medidas adoptadas en el seguimiento y la prevención, un porcentaje significativo de pacientes es diagnosticado de distintos tumores en relación con estos síndromes a partir de la presencia de diversas manifestaciones clínicas, por lo que es importante que los facultativos presten atención para identificar a aquellos pacientes que presentan signos y/o síntomas de sospecha, con el fin de diagnosticar precozmente uno u otro tumor.

Se debe recomendar al paciente que acuda a consulta médica en caso de aparición o persistencia (más de 6 semanas) de alguno de los siguientes síntomas[36]:

- Relacionado con el tramo digestivo alto:
  - Síntoma fundamental es la dispepsia: trastorno de la secreción, motilidad o sensibilidad gástricas que perturban la digestión y se manifiesta por síntomas tales como acidez, eructos, distensión gaseosa, flatulencia, sensación de plenitud o presión abdominal, náuseas y vómitos. Debe consultarse si aparición reciente y persistencia.
  - Con dolor epigástrico continuo, o dolor abdominal cólico.
  - Vómitos repetidos no explicados por gastroenteritis con pérdida de peso.
  - Pérdida de peso no explicado.
  - Anemia no explicada.
  - Disfagia.
  - Masa abdominal superior.
  - Ictericia.
- Relacionados con el tramo abdominal inferior:
  - Cambio de hábito intestinal (frecuencia/consistencia).
  - Tenesmo rectal.
  - Anemia no explicada.
  - Sangre en heces de forma repetida.
  - Sangre en orina.
  - Cualquier síntoma persistente no explicado por otra causa.

Se ha comprobado que los signos y síntomas con un valor predictivo alto de CCR son[34]:

– Rectorragia con cambio del hábito intestinal.
– Rectorragia sin síntomas anales asociados (picor, escozor, dolor).
– Masa abdominal o rectal palpable.
– Oclusión intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, et al. Familiar adenomatous polyposis (FAP):frecuency,penetrance and mutation rate. Hum Mutat. 1994; 3: 121-5.
2. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frecuency and parenteral origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. Eur J Hum Genet. 2004; 12: 52-8.
3. Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorrectal Cancer. Lancet. 2005; 365: 153-65.
4. Sener S, Miller HH, DeCosse JJ. The spectrum of polyposis. Surg Gynec Obst. 1984; 159: 525-32.
5. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G: C—T: A mutations in colorectal tumors. Nat genet. 2002; 3: 227-32.
6. Lipton L, Tomlinson I. The multiple colorectal adenoma phenotype and MYH, a base excision repair gene. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 633-8.
7. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. N Engl J Med. 2003; 348: 791.
8. Tomlimson I. Síndromes polipósicos: aspectos moleculares. London Research Institute Cancer Research. Londres. p. 395-415.
9. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis. J Med Genet. 2005; 42: 185-92.
10. Pérez Segura P. Cáncer colorrectal hereditario. Unidades de Consejo Genético. En: Cáncer colorrectal, 2009. Edit.:You & Us, SA.
11. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Versión completa para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agencia d´Avaluació de Tecnología i Recerca Mediques. Catsalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Junio 2006 (OG01/2006).
12. Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP, et al. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. J Clin Oncol. 2009; 27: 3975-80.
13. King JE, Dozois RR, Lindor NM, et al. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. Mayo Clin Proc. 2000; 75: 57-67.
14. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Poliposis, and Germ-Line Mutations in MYH. N Engl J Med. 2003; 348: 791-9.

15. Weber TK, Chin HM, Rodríguez-Bigas M, et al. Novel hMLH1 y hMSH2 germline mutations in African Americans with colorrectal cancer. JAMA. 1999; 281: 2316-20.
16. De Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek, et al. The role of mismatch repair gene defects in the developmentof adenomas in patients with HNPCC. Gastroenterology. 2004; 126: 42-48.
17. Hendriks YM,Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact o counseling and surveillance. Gastroenterology. 2004; 127: 17-25.
18. http://www.genetest.org.
19. Kraus C, Kastl S, Gunter K, et al. A proven de novo germline mutation in HNPCC. J Med Genet. 1999; 36: 919-21.
20. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM, et al. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancers (lynch syndrome). Lancet. 1995; 345: 1183-4.
21. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, et al. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. Int J Cancer. 1997; 74: 551-5.
22. Quehenberger F, Vasen HF, Van Houwelingen HC, et al. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutation of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. J Med Genet. 2005; 42: 491-6.
23. Kohlman W, Gruber SB. Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer. En: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2009. http://www.genetest.org. Acceso: 21 de octubre 2009.
24. Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst. 1997; 89: 1758-62.
25. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, el al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. 2004; 96: 261-8.
26. Pinol 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: 1986-94.
27. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. JNCI Cancer Spectrum. 2004; 96: 261-8.
28. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer. J. Med. Genet. 2007; 44; 353-62.
29. Umar CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelies for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. J Natl Cancer Inst. 2004; 18; 96(4): 261-8.
30. Iino H, Simms L, Young J, et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. 2000; 47: 37-42.

31. Taylor CF, Charlton RS, Burn J, et al. Genomic deletions in MSH2 or MLH1 are a frequent cause of hereditary non-polyposis colorectal cancer: identification of novel and recurrent deletions by MLPA. Hum Mut. 2003; 22: 428-33.
32. 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: 829-34.
33. Vasen HF, Boland CR. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome. JAMA. 2005; 293: 2028-30.
34. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. JAMA. 2005; 293: 1979-85.
35. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colo-rectal. Guía de la práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, and Centro Cochrane Iberoamericano; 2004. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas desde la Atención Primaria a la Especializada Informe Núm. 4.
36. Burt RW. Colon cancer screening. Gastroenterology. 2000; 119: 837-53.
37. Referal guidelines for suspected cancer. NICE Clinical guidelines CG27. http://www.nice.org.uk/CG027. Acceso: 21 de Junio de 2010.

Capítulo 6

OTROS SÍNDROMES DE CÁNCER HEREDITARIO

6.1. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1 (MEN 1)

También conocido como síndrome de Wermer, es poco frecuente, de herencia autosómica dominante, penetrancia prácticamente completa y expresividad variable. Se caracteriza por la aparición de neoplasias de paratiroides, de hipófisis, de los islotes pancreáticos, funcionantes o no funcionantes, y de otras células neuroendocrinas.

El cuadro inicial en la mayoría de los casos es la hipercalcemia durante la adolescencia y la mayoría de los portadores están afectados antes de cumplir los 40 años. Las manifestaciones clínicas incluyen:

- Hiperparatiroidismo: hipercalcemia, litiasis renal cálcica, alteraciones óseas, y trastornos musculoesqueléticos.
- Tumores de los islotes pancreáticos:
  - Polipéptido pancreático.
  - Vipoma: síndrome de Verner-Morrison o cólera pancreático con diarrea, acidosis metabólica, hipoclorhidria e hipokalemia.
  - Gastrinoma: síndrome de Zollinger-Ellison, con gastritis erosiva, hipersecreción ácida, úlceras pépticas recurrentes, esofagitis.
  - Insulinoma: hipoglucemia.
  - Glucagonoma: eritema necrolítico migrans, hiperglucemia, anorexia, glositis.
- Tumores hipofisarios, principalmente prolactinomas y productores de ACTH.
- Tumores carcinoides en cualquier localización.
- Ocasionalmente lipomas, leiomiomas, angiofibromas y colagenomas subcutáneos.

Gen responsable

Gen *MEN1*, localizado en el cromosoma 11q13, codifica una proteína supresora de tumores denominada menina. Se encuentra mutado en más del 90% de las familias que presentan el síndrome.

Manejo

- Multidisciplinar con Endocrinología y Cirugía.
- La mayoría de los portadores de mutaciones presentan hiperparatiroidismo, el 80% tumores de los islotes pancreáticos y la mitad tumores hipofisarios.
- En familia con mutación identificada, los estudios de portador, o al menos la monitorización de la calcemia, están indicados en la infancia o en la adolescencia.
- Los tumores no funcionantes pueden manejarse con actitud expectante. Los tumores funcionantes pueden requerir intervención quirúrgica, tratamientos médicos ablativos o paliativos.
- En adultos debe considerase añadir a los estudios de seguimiento tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) (preferible al no radiar) de mediastino, cada 3 años, por el riesgo de tumor carcinoide.

6.2. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (MEN 2) Y CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES (CMT)

Se trata de un síndrome poco frecuente, de herencia autosómica dominante, penetrancia prácticamente completa y expresividad variable. Existe mayor susceptibilidad de desarrollar carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma o hiperparatiroidismo debido a hiperplasia o adenomas/carcinomas paratiroideos.

Subtipos

MEN 2a (síndrome de Sipple)

- Carcinoma medular de tiroides.
- Feocromocitoma uni o bilateral.
- Tumores de paratiroides.
- Deben cumplirse todos.

MEN 2b

- Carcinoma medular de tiroides.
- Feocromocitoma.
- Hábito marfanoide.
- Ganglioneuromatosis mucosa e intestinal.

Carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF)

Más de 10 miembros afectos en una familia.
Descartar otros tumores asociados a MEN 2.

Gen responsable

El gen asociado al desarrollo de los distintos subtipos de MEN 2 es el proto-oncogén *RET* (10q11.2). El 95% de los pacientes MEN 2 presentan mutaciones germinales en *RET*[1,2].

No obstante un 3-7% de los pacientes con CMT sin antecedentes familiares ni ningún otro dato que sugiera un patrón hereditario presentan mutaciones germinales en *RET*[3].

En cuanto al feocromocitoma, hasta un 6% de los pacientes sin antecedentes familiares ni otros signos relacionados con MEN2 presentan mutaciones germinales en *RET*[4].

Se debe realizar el estudio genético a los individuos de la familia en los que no se conozca el estatus del gen *RET*.

Manejo

La tiroidectomía profiláctica ha disminuido la tasa de mortalidad por CMT hereditario (<5%), por lo que la identificación de una mutación germinal en *RET* supone un claro beneficio tanto para los pacientes como para sus familiares[5]. Se considera, junto con el autotrasplante de paratiroides, la principal medida preventiva para los individuos con una mutación germinal en *RET*[6].

Hay que tener en cuenta que existen distintas variantes relacionadas con los tres subtipos de MEN 2 mencionados anteriormente. Ello permite establecer una relación genotipo-fenotipo y diferenciar tres categorías de riesgo para el desarrollo de CMT en función de la mutación germinal detectada en *RET*.

Estas mutaciones están asociadas al desarrollo de un subtipo de MEN 2 y refleja el distinto grado de activación (actividad transformante),

apareciendo generalmente fenotipos más severos en las mutaciones germinales con alta capacidad transformante[7].

Esto tiene implicación en la práctica, ya que la edad de aparición del CMT y su capacidad metastásica es diferente en función de la mutación específica. La edad de desarrollo en MEN 2a está por debajo de los 20 años, alrededor del año de vida en MEN 2b y entre 20 y 50 años en los casos de CMTf[8].

Esta información, junto con los datos de grandes series de pacientes, han permitido establecer el momento más apropiado para la tiroidectomía profiláctica en función de las tres categorías de riesgo[9].

Así, para la categoría de riesgo muy alto (MEN 2b) se recomienda la cirugía en los primeros 6 meses de vida. En la categoría de alto riesgo se recomienda la cirugía a los 5 años y en la de riesgo moderado a lo largo de la tercera o cuarta década de la vida, salvo que se detecten valores altos de pentagastrina (se realizarán anualmente a partir de los 5 años de edad).

En cuanto al feocromocitoma en MEN 2, aproximadamente un 50% de los pacientes lo desarrollarán a lo largo de la vida, presentándose alrededor de los 35 años. Entre un 50 y un 80% son bilaterales, pero los tumores malignos no superan el 5%.

En el 8% de los pacientes el feocromocitoma se diagnostica junto con el CMT, por lo que antes de cualquier cirugía ha de excluirse la presencia de feocromocitoma funcionante.

Para aquellos individuos en los que el estudio inicial no haya detectado feocromocitoma, se debe realizar un control bioquímico anual, realizando RMN en el momento en que se detecte alguna anomalía en la bioquímica. En los pacientes en los que no se haya realizado paratiroidectomía y autotrasplante también ha de hacerse control bioquímico anual.

6.3. ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante y de penetrancia alta. Las primeras manifestaciones de la enfermedad pueden ocurrir durante la infancia, la adolescencia o la edad adulta, siendo la edad media de presentación alrededor de los 26 años[10].

Existe predisposición al desarrollo de diferentes tumores entre los que destacan: hemangioblastomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos, quistes y cáncer renal, feocromocitomas, quistes y tumo-

res pancreáticos, tumores del saco endolinfático, quistes en epidídimo y tumores del ligamento ancho.

La enfermedad de VHL se divide en tipo I y II en función de la posibilidad de desarrollar feocromocitomas[11].

En el tipo I generalmente no se desarrollan feocromocitomas, al contrario de lo que ocurre en el tipo II, en el que sí que existe alto riesgo de desarrollarlos. Se subdividen en subtipo IIA y IIB según tengan baja o alta incidencia de carcinoma renal de células claras respectivamente. El subtipo IIC se caracteriza por la presencia de feocromocitomas sin ningún otro signo de VHL.

Los hemangioblastomas son el tumor más frecuente en pacientes con VHL (60-84%), tienden a ser múltiples e infratentoriales y suelen presentarse a edades más tempranas que los esporádicos[12].

Los angiomas retinianos, al igual que el carcinoma renal de células claras, son con frecuencia multifocales, bilaterales y se presentan antes que los esporádicos. Se presentan en el 70% de los pacientes mayores de 60 años.

El feocromocitoma puede ser múltiple, extraadrenal o no funcionante.

Gen responsable

El gen responsable de la enfermedad de VHL es un gen supresor de tumores localizado en el brazo corto del cromosoma 3, en 3p25-26[13].

La mutación germinal del gen *VHL* puede ser heredada o puede ser una mutación *de novo* (20%).

Puede ocurrir que pacientes que presentan manifestaciones clínicas de VHL no tengan mutación detectable. Esto se debe a que presentan mosaicismo somático, es decir, la mutación ocurre durante el desarrollo embrionario, por lo que algunas células son normales mientras que otras portan el gen mutado[14].

Manejo

La morbimortalidad de los pacientes con enfermedad de Von Hippel-Lindau ha disminuido gracias al mayor entendimiento de la enfermedad y a la mejora en el diagnóstico y el tratamiento.

El objetivo fundamental en estos pacientes es el diagnóstico precoz y el tratamiento de los tumores que más morbimortalidad provocan (hemangioblastoma, angioma retiniano, carcinoma renal de células claras y feocromocitoma). No obstante, el seguimiento debe adaptarse a

cada paciente, teniendo en cuenta también las manifestaciones de la enfermedad en los otros miembros de la familia.

Existe cierta controversia en cuanto a la frecuencia óptima de los estudios, por lo que mostramos uno de los calendarios de seguimiento disponibles:

- Infancia hasta los 11 años de edad (estudios anuales):
  - Examen retiniano (angiomas retinianos).
  - Catecolaminas en plasma para detectar feocromocitoma (epinefrina, norepinefrina, metanefrina, normetanefrina, DOPA).
- Adolescencia a partir de los 11 años de edad (estudios anuales):
  - Catecolaminas en plasma y RMN abdominal.
  - Examen retiniano.
  - RM cerebral y columna con gadolinio (hemangioblastoma).
- Adultos (estudios anuales):
  - Catecolaminas en plasma y RM abdominal.
  - Examen retiniano.
  - RMN cerebral y columna con gadolinio (hemangioblastoma).
  - RMN para carcinoma renal.
  - Exploración ORL basal, incluida audiometría (tumores del saco endolinfático).

La siguiente organización puede aportar más información en caso de que se quiera profundizar más en este tema: VHL Family Alliance (www.vhl.org).

6.4. CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO

Entre los carcinomas gástricos aproximadamente un 1-3% son debidos a síndromes de predisposición hereditaria.

El cáncer gástrico difuso hereditario tiene un patrón de herencia autosómica dominante. La penetrancia oscila entre el 40% y el 67% en los varones y entre el 60% y el 83% en las mujeres.

- Dos o más casos de cáncer gástrico, al menos uno de ellos de tipo difuso y diagnosticado antes de los 50 años.
- Tres o más casos de cáncer gástrico a cualquier edad con al menos un caso documentado de tipo difuso.
- Un caso de cáncer gástrico difuso diagnosticado antes de los 45 años.

- Un mismo individuo diagnosticado de cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar (no se cumplen otros criterios).
- Un caso de cáncer gástrico difuso y otro de cáncer de mama lobulillar (no se cumplen otros criterios).
- Un caso de cáncer gástrico difuso y otro de cáncer de colon de células en anillo de sello (no se cumplen otros criterios).

Nota: el tercer criterio puede ser amplio, por lo que establecer el corte de edad a los 40 años puede estar justificado en base a datos no publicados todavía.

Gen responsable

La mutación en el gen de la E-cadherina (*CDH-1*) puede detectarse hasta en un 48% de las familias que cumplen los criterios clínicos, pero también puede encontrarse la mutación en línea germinal en pacientes diagnosticados antes de los 40 años en ausencia de antecedentes familiares[15,16].

En las familias en las que no se detecta mutación germinal de *CDH-1* puede existir hipermetilación del promotor, silenciando así la transcripción del gen.

Manejo

No existe consenso en cuanto al manejo de los individuos que son portadores asintomáticos, ya sea en el seguimiento endoscópico o en la posibilidad de gastrectomía total profiláctica.

La gastroscopia tiene algunas limitaciones como, por ejemplo, la dificultad para detectar lesiones submucosas o la selección del número de biopsias o la localización de las mismas.

La recomendación sería realizar una gastroscopia semestral por un equipo experimentado en el diagnóstico precoz de cáncer gástrico difuso.

En cuanto a la gastrectomía profiláctica ha de tenerse en cuenta la morbimortalidad asociada a dicho procedimiento, así como las complicaciones tardías y el impacto psicológico. Sin embargo existen series en las que se ha detectado cáncer gástrico de células en anillo de sello que previamente no habían sido detectadas por endoscopia[17].

Hay que tener en cuenta además que existe mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama de tipo lobulillar, por lo que se podría recomendar control mamográfico.

6.5. MELANOMA FAMILIAR

Se considera que se trata de melanoma familiar si existen dos o más casos diagnosticados entre familiares de primer grado. Sin embargo, en áreas donde la prevalencia de melanomas es mayor, es necesaria la presencia de tres o más casos para establecer el diagnóstico.

Alrededor de un 10% de los pacientes diagnosticados de melanoma tienen un familiar de primer grado afecto, pero sólo un 1-2% tienen múltiples familiares. El riesgo relativo aumenta cuantos más familiares afectos haya y cuanto más joven sea el diagnóstico.

El melanoma familiar se diferencia del esporádico en que la edad media de presentación es anterior (35 años), la proporción de pacientes diagnosticados antes de los 20 años es mayor (20%), se acompaña de nevus displásicos y puede haber múltiples melanomas primarios[18].

Parece que presenta un patrón de herencia autosómica dominante pero con una penetrancia incompleta[19].

Gen responsable

Se han identificado diversos genes implicados en la patogenia del melanoma familiar, pero en menos de la mitad de los casos de las familias de alto riesgo se ha encontrado una mutación responsable.

Aparecen mutaciones en el gen *CDKN2A* en un 25% de los pacientes que tienen tres o más familiares de primer grado afectos y en menos de un 1% se han encontrado mutaciones en *CDK4*[20].

El gen *CDKN2A* (9p21) es un gen supresor tumoral y la probabilidad de encontrar una mutación en el mismo aumenta conforme mayor es el número de familiares afectos. Algunas familias con mutación en línea germinal de CDKN2A tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, mama, escamosos de cabeza y cuello y tumores del SNC (astrocitomas)[21].

El gen *CDK4* (12q14) es un oncogen y se ha detectado mutación del mismo en muy pocas familias.

Están descritas también mutaciones y polimorfismos en genes de baja penetrancia que se asocian a mayor riesgo de melanoma.

Manejo

El manejo de estas familias se centra fundamentalmente en evitar los factores de riesgo y en realizar un diagnóstico precoz.

Tiene gran importancia la educación en cuanto a la higiene solar, promoviendo medidas protectoras y evitando al máximo la exposición prolongada a la radiación UV.

La exploración física debería iniciarse alrededor de los 10 años de edad, realizando autoexploraciones cutáneas mensuales y cada seis meses por un profesional si existen nevus inestables. Posteriormente podrían ser anuales. En periodos de cambios hormonales habría que valorar la intensificación de la vigilancia ya que los nevus pueden sufrir cambios[20].

Si existen casos de melanoma ocular en la familia se recomienda realizar un fondo de ojo anual.

6.6. RETINOBLASTOMA

Puede presentarse de forma hereditaria (40%) o esporádica (60%) y es el tumor pediátrico hereditario más frecuente (30%), con un patrón de herencia autosómica dominante y de alta penetrancia[22].

Puede ser unilateral o bilateral. Los retinoblastomas hereditarios tienden a presentarse a una edad más temprana (12 meses) y ser bilaterales, mientras que los unilaterales son en su mayoría esporádicos[23].

Los pacientes con la forma hereditaria de retinoblastoma tienen un mayor riesgo de desarrollar otros tumores, en su mayoría sarcomas y tumores epiteliales[24].

Entre el 5-10% de los pacientes con retinoblastoma hereditario presentan el denominado retinoblastoma trilateral que consiste en retinoblastoma hereditario unilateral o bilateral relacionado con un tumor neuroblástico intracraneal[25].

Gen responsable

El gen *RB1* (13q14) es el mejor estudiado y, según el modelo de Knudson, la inactivación de uno de los alelos es el primer paso para la transformación, pero es necesaria una segunda mutación en el otro alelo para que aparezca el retinoblastoma[26]. Sin embargo, hay datos que sugieren que la patogénesis del retinoblastoma va más allá del modelo de Knudson, postulando una tercera mutación[27].

Manejo

El diagnóstico genético tiene gran importancia, ya que nos permite detectar portadores antes de que se manifieste el tumor, excluir de las

revisiones oftalmológicas a los no portadores e identificar a los portadores adultos no afectos, puesto que su descendencia tiene un 40% de riesgo de desarrollar un retinoblastoma.

Debe realizarse un examen oftalmológico a todos los familiares de primer grado para detectar retinomas o retinoblastomas en regresión.

Los niños que tienen un examen normal en por lo menos uno de los ojos en el momento de la presentación inicial han de ser revisados cada 2-4 meses, al menos durante 28 meses, en busca de la aparición de nuevos retinoblastomas. Después del tratamiento, los pacientes necesitan una vigilancia minuciosa hasta cumplir los 5 años[28,29].

En las familias con retinoblastoma hereditario y mutación identificada se podrá realizar el diagnóstico prenatal.

6.7. SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Es un síndrome poco frecuente, de herencia autosómica dominante y alta penetrancia (50% a los 50 años y 85% a lo largo de la vida), asociado a mutaciones del gen *TP53*. Además de por su agregación familiar, se caracteriza por un amplio espectro de tumores que se manifiestan desde la infancia y la juventud hasta la edad adulta; se pueden presentar múltiples cánceres primarios en un individuo y varios miembros afectos en una familia. Las neoplasias "típicas" del mismo son: mama en mujeres premenopaúsicas, sarcoma de partes blandas, tumores cerebrales, osteosarcoma y tumores adrenocorticales, que suponen el 80% de la afectación neoplasical de estos individuos. Otros tumores menos frecuentes encontrados son: cáncer de pulmón, tumores hematopoyéticos, carcinoma gástrico, esofágico, colorrectal o de ovario, tumores de células germinales y melanoma[30].

Se han establecido criterios diagnósticos clínicos en función del número de casos y las neoplasias presentadas: SLF (Li-Fraumeni) y síndrome de Li-Fraumeni like (SLFL, Birch).

SLF

- Probando con sarcoma diagnosticado antes de los 45 años.
- Familiar de primer grado con un tumor antes de los 45 años.
- Familiar de primer o segundo grado con sarcoma u otra neoplasia diagnosticada antes de los 45 años.

SLFL

- Probando con sarcoma, tumor cerebral o adrenocortical diagnosticado antes de los 45 años, o cualquier tumor en la infancia.

- Familiar de primer o segundo grado con un tumor asociado a SLF a cualquier edad o cualquier tumor antes de los 45 años.
- Familiar de primer o segundo grado con cualquier neoplasia diagnosticada antes de los 60 años.

Posteriormente Eales propuso el síndrome de Li-Fraumeni Incompleto (SLFI) con dos definiciones: E1 y E2. E1 incluye a aquellas familias con dos familiares de primer o segundo grado con tumores asociados a SLF de cualquier edad. E2 incluye un probando con sarcoma a cualquier edad asociado a dos de los siguientes: cáncer de mama en menor de 50 años y/o tumor cerebral, leucemia, tumor adrenocortical, melanoma, próstata, páncreas a edad menor de 60 años o sarcoma a cualquier edad.

Gen responsable

Se han identificado mutaciones germinales en el gen *TP53* en el 77% de las familias SLF y en el 40% en las familias SLFL. Se han descrito también mutaciones en el gen *CHEK2* en familias con SLF y SLFL; éste podría actuar como gen supresor de tumores de baja penetrancia[31,32].

Manejo

No se ha demostrado que el cribado disminuya la morbilidad ni la mortalidad en este síndrome. La mayoría de los tumores que lo definen son difícilmente detectables precozmente. Continúa abierta la discusión sobre si es ético o no realizar el estudio genético en niños en familias con este síndrome, vistas las pocas opciones de diagnóstico precoz. El riesgo acumulado de desarrollar una neoplasia en los portadores a los 45 años es del 41% en varones y del 84% en mujeres. A lo largo de la vida, el riesgo se estima en un 73% en hombres y 100% en mujeres.

Las recomendaciones generales realizadas incluyen seguimiento individualizado basado en la historia familiar, pero con un grado de recomendación C, basado en un nivel de evidencia IV.

Estas recomendaciones serían:

- Exploración clínica completa anual.
- Autoexploración mamaria a partir de los 18 años.
- Exploración clínica mamaria cada 6 meses a partir de los 20-25 años.
- Estudio radiológico mamario a partir de los 20-25 años.

- Discutir opción de mastectomía reductora de riesgo.
- Seguimiento individualizado basado en la historia familiar.
- ¿Analítica sanguínea precoz, descartar leucemia?
- ¿Ecografía abdominal precoz, para diagnóstico en niños de neoplasias de glándulas suprarrenales?

6.8. SÍNDROME DE COWDEN

El síndrome de Cowden es una rara genodermatosis con un patrón de herencia autonómica dominante, penetrancia incompleta y expresividad variable que se caracteriza fundamentalmente por presentar manifestaciones mucocutáneas (triquilemomas faciales, papilomatosis de la mucosa oral, queratosis acral y palmoplantar), hamartomas gastrointestinales, macrocefalia, facies adenoidea, desarrollo de diversos tumores (mama, tiroides, colon, endometrio, riñón) y alteraciones del sistema nervioso central.

Los primeros signos detectables suelen aparecer en la segunda o tercera década de la vida, siendo raro que se observen al nacimiento o en la primera infancia.

Criterios patognomónicos

- Enfermedad de Lhermitte-Duclos (gangliocitoma cerebeloso displásico).
- Lesiones mucocutáneas:
  - Triquilemomas faciales.
  - Queratosis acral.
  - Lesiones papilomatosas.
  - Lesiones mucosas.
  - Criterios mayores.
- Cáncer de mama.
- Cáncer de tiroides (especialmente carcinoma folicular).
- Macrocefalia (>97 percentil).
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos.
- Cáncer de endometrio.

Criterios menores

- Otras lesiones tiroideas (adenoma, bocio multinodular).
- Retraso mental (CI<75).

- Hamartomas gastrointestinales.
- Enfermedad fibroquística de la mama.
- Lipomas.
- Fibromas.
- Tumores genitourinarios (fibromas uterinos, carcinoma renal) o malformaciones.

Diagnóstico individual

- Presencia únicamente de lesiones mucocutáneas si:
  - Seis o más pápulas faciales, de las cuales 3 o más son triquilemomas.
  - Pápulas faciales y papilomatosis de la mucosa oral.
  - Papilomatosis de la mucosa oral y queratosis acral.
  - Seis o más queratosis palmoplantar.
- Dos criterios mayores, uno debe incluir macrocefalia o enfermedad de Lhermitte-Duclos.
- Un criterio mayor y tres menores.
- Cuatro criterios menores.

Diagnóstico en una familia en la cual un individuo está diagnosticado de síndrome de Cowden

- Un criterio patognomónico.
- Cualquier criterio mayor con o sin criterios menores.
- Dos criterios menores.
- Historia de síndrome de Bannayan-Riley-Ruvulcaba (lipomas subcutáneos, macrocefalia, hemangiomas).

Gen responsable

En la mayor parte de los casos (80%) se debe a una mutación en el gen supresor de tumor *PTEN* (brazo 10q23.3)[33].

Aproximadamente en el 18% de los casos no se identifican mutaciones en el gen *PTEN*. Se han estudiado otros posibles mecanismos de inactivación de *PTEN*, sin que se haya podido encontrar una explicación clara[34].

Existen asimismo casos raros en los que el síndrome de Cowden se debe a una mutación en línea germinal del gen *BMPR1A* (*bone morphogenetic proteins*).

Manejo

El seguimiento de estos pacientes se realiza fundamentalmente por el riesgo descrito de desarrollar distintos tumores:

- Cáncer de mama: 25-50% en mujeres y casos aislados en varones.
- Cáncer de tiroides: 3-10% de pacientes (varones más que mujeres), folicular más frecuente que papilar.
- Cáncer de endometrio: 5-10%.
- Cáncer de colon, células transicionales de vejiga, carcinoma renal, osteosarcoma, cáncer de pulmón, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda y cáncer de cérvix (pocos casos descritos).

Recomendaciones de seguimiento:

- Historia clínica y exploración física anual, autoexploración mamaria mensual, ecografía tiroidea basal a los 18 años (considerar repetirla anualmente).
- Análisis de orina anual. Considerar citología anual y ecografía renal si existe historia familiar de carcinoma de células renales.
- Colonoscopia basal a los 50 años (antes si existiese clínica). Si se confirma la presencia de hamartomas se debería realizar estudio de sangre oculta en heces anual, sigmoidoscopía cada 5 años o colonoscopia cada 10 años.
- Exploración física mamaria cada 6 meses empezando a los 25 años o 5-10 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia si fue antes de los 35 años.
- Mamografía/RM anual empezando a los 30-35 años o 5-10 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia si fue antes de los 40-45 años.
- En varones autoexploración mamaria mensual.
- Considerar exploración dermatológica anual.
- Biopsia endometrial a los 30-35 años o 5 años antes del caso más joven diagnosticado en la familia; repetir anualmente en premenopáusicas.
- Ecografía endovaginal anual en postmenopáusicas.

6.9. SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Enfermedad de transmisión autosómica dominante, poco frecuente, que cursa con pólipos hamartomatosos. Entre los criterios diagnósticos se encuentran:

- Presencia de pigmentación mucocutánea característica (manchas de melanina en labios o mucosa bucal).
- Pólipos hamartomatosos en intestino delgado.
- Historia familiar del síndrome.

Deben cumplirse dos de los tres criterios para establecer un diagnóstico clínico.

En cuanto a las manifestaciones, cursa con pólipos hamartomatosos en intestino delgado preferentemente, pero también en colon, estómago y recto. Pigmentación en el borde lingual, mucosa y en manos o pies de color azul o marrón oscuro. Existe riesgo de desarrollar cáncer del 93% en: intestino delgado, estómago, páncreas, colon, área bilio-pancreática, testículos, cérvix uterino, mama u ovario.

Gen responsable

Se han detectado mutaciones germinales en el gen *LKB1/STK11* en el 70-80% de los pacientes.

Manejo

Se recomiendan endoscopia digestiva alta y tránsito intestinal cada 2-3 años desde los 8 años (valorar cápsula endoscópica), colonoscopia cada 2-3 años desde los 18 años, ecoendoscopia pancreática o TC abdomnino-pélvico y CA 19.9 cada 1-2 años desde los 25 años, además de seguimiento mamográfico/RM similar al de los portadores de mutación *BRCA1 y 2.* Ante la presencia de elevado número de pólipos, pólipos displásicos o sangrado imposible de controlar se aconseja protocolectomía total con reconstrucción mediante reservorio ileal[35].

6.10. NEUROFIBROMATOSIS

Abarca tres trastornos autosómicos dominantes y heredados: la neurofibromatosis tipo I (NF1), la tipo 2 (NF2) y la Schwannomatosis.

La neurofibromatosis tipo I (antiguamente enfermedad de Von Recklinghausen) es una enfermedad multisistémica hereditaria que afecta principalmente al sistema nervioso y la piel y está caracterizada por el desarrollo de neurofibromas (tumores benignos múltiples en la cubierta de los nervios). Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante y de expresión muy variable. Aproximadamente el 50% de los casos

no tienen antecedentes familiares y se deben a mutaciones *de novo*. Supone el 95% de los casos de neurofibromatosis.

Criterios para diagnosticar NF1 (deben cumplirse 2 o más criterios)

- Seis o más manchas color café con leche (el diámetro ha de ser >5 mm en pacientes prepuberales y >15 mm en postpuberales).
- Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme.
- Pecas axilares o inguinales.
- Glioma óptico.
- Dos o más nódulos de Lisch.
- Una lesión ósea definida, como displasia esfenoidal o seudoartrosis.
- Un pariente de primer grado con NF1.

La NF2 es mucho menos frecuente que la anterior y los síntomas no aparecen habitualmente hasta más avanzada la vida. La NF2 se hereda y, con frecuencia, se conocen otros miembros de la familia que están afectados. Al igual que la NF1, la NF2 puede iniciarse en una familia sin antecedentes previos de esta enfermedad, a través de una mutación espontánea del gen en el óvulo o el espermatozoide.

El rasgo más característico (por eso se la llama también neurofibromatosis acústica) es la presencia de neurinomas en los nervios auditivos (normalmente bilateral, pero puede ser unilateral). A consecuencia de esto, aproximadamente el 90% de las personas que la padecen suelen quedarse sordas y tener problemas con el equilibrio, pueden desarrollar tumores en la columna vertebral y tumores en el cerebro, además de cataratas. Algunos de estos enfermos presentan las manchas color café con leche, también presentes en la NF1, y otros no.

Criterios para diagnosticar NF2

Schwanomas vestibulares bilaterales o historial familiar de NF 2 y:

- Schwanoma vestibular unilateral (VS).
- Dos, entre los siguientes: meningioma, glioma, neurofibroma, schwanoma, opacidades lenticulares posteriores subcapsulares.

Criterios adicionales

VS unilateral además de dos de los siguientes: meningioma, glioma, neurofibroma, schwanoma y opacidades subcapsulares posterio-

res o,meningioma múltiple (dos o más) además de VS unilateral o dos de los siguientes: glioma, neurofibroma, schwanoma y cataratas.

Gen responsable

Implicados en ellas están los genes *NF1*(cromosoma 17) (17q11.2) y *NF2* (cromosoma 22). El análisis molecular completo encuentra mutaciones en más del 90% de los casos. Se recomienda que el paciente tenga un estatus diagnostico definitivo (al menos dos criterios diagnósticos de los arriba referidos) a la hora de solicitar el estudio genético.

Manejo

Habitualmente se puede formular el diagnóstico en los primeros 6 años de vida, ya que los criterios de NF1 y NF2 son muy específicos. Se recomiendan durante la infancia: exámenes visuales, ortopédicos y de la capacidad intelectual, además de medida de la tensión arterial. Debe informarse a los pacientes sobre la vigilancia y consulta sobre tumores dolorosos y de rápido crecimiento[36,37].

Para diagnosticar NF2 el *gold standard* es la RM cráneo-espinal. Alrededor de un 30% de casos de novo presentan mosaicismo, que puede identificarse genéticamente. Debe ofrecerse la posibilidad de realizar un estudio molecular a niños con un 50% de riesgo, o un seguimiento regular mediante RM si lo primero no fuera posible.

El test prenatal puede realizarse en familias en las cuales la mutación ha sido confirmada.

6.11. CARCINOMA PAPILAR RENAL HEREDITARIO

Es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por una predisposición al desarrollo de tumores renales bilaterales múltiples con histología papilar tipo I. Es de penetrancia reducida y la clínica suele presentarse de forma tardía. Para el diagnóstico además de la presentación clínica debe añadirse la historia familiar de cáncer renal.

Gen responsable

Se han detectado diferentes mutaciones en el gen *MET* (cromosoma 7q31.1-34)[38]. Debe hacerse estudio genético si en el paciente se observa esta presentación clínica y antecedentes familiares.

Manejo

Los pacientes que presentan este síndrome deberían ser seguidos mediante estudios de imagen hasta que uno de los tumores alcance 3 cm de diámetro. En ese momento se recomienda enucleación o resección de todos los tumores de ese riñón.

6.12. LEIOMIOMATOSIS HEREDITARIA/CÁNCER RENAL

Representa una genodermatosis autosómica dominante que predispone a leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos y cáncer renal papilar tipo II o tumor de los conductos colectores. Debería sospecharse esta afectación si el paciente presenta más de 10 lesiones cutáneas compatibles con leiomiomas, y al menos una de ellas comprobada histológicamente; si hay aparición de leiomiomas uterinos múltiples e historia familiar de cáncer renal; y mujeres jóvenes con leiomiomas uterinos.

Gen responsable

Se puede realizar estudio de mutaciones germinales del gen de la fumarato hidratasa *(FH)* (cromosoma 1q)[39].

Manejo

En pacientes con la mutación deben realizarse estudios de imagen abdominal cada 6-12 meses en pacientes con historia de cáncer renal y cada año en los sanos. Asimismo, debe realizarse examen transvaginal uterino anual e histerectomía profiláctica en mujeres que han finalizado su vida reproductiva.

6.13. ENFERMEDAD DE BIRT-HOGG-DUBÉ

Se trata de un trastorno de herencia autosómica dominante que se caracteriza por una tríada de lesiones cutáneas: fibrofoliculomas, tricodiscomas y acrocordones; también se observan quistes pulmonares, neumotórax espontáneos y tumores renales (tumores renales oncocíticos, híbridos, carcinoma cromófobo, de células claras u oncocitomas). Clínicamente se considera a un paciente afectado por el síndro-

me si presenta 10 o más lesiones cutáneas papulares características y al menos un fibrofoliculoma diagnosticado histológicamente. Debe sospecharse en familias con neumotórax espontáneos e historia de múltiples tumores renales de histologías poco frecuentes y/o una historia familiar de estos tumores con o sin las lesiones cutáneas características.

Gen responsable

Pueden determinarse mutaciones en el gen *BHD* (cromosoma 17p11.2)[40]. Debe realizarse su estudio en los pacientes con los criterios clínicos e historia familiar expuestos anteriormente.

Manejo

En los pacientes con mutación deben realizarse una correcta exploración cutánea en busca de la afectación característica, así como considerar estudio de cribado por imagen que descarte quistes o bullas pulmonares y masas renales (TC, RM o ecografía).

6.14. ESCLEROSIS TUBEROSA

La enfermedad de Bourneville constituye una enfermedad multisistémica autosómica dominante caracterizada por convulsiones, epilepsia, retraso mental y hamartomas en múltiples órganos. Predispone a tumores mesenquimales benignos, a veces sintomáticos y de localización renal (angiomiolipomas frecuentemente bilaterales y multifocales que excepcionalmente malignizan), pero rara vez desarrollan cáncer de riñón. Otras manifestaciones incluyen: angiofibromas faciales, astrocitoma cerebral de células gigantes, rabdomiosarcoma cardiaco y linfangoleiomiomatosis[41].

Se han definido una serie de criterios clínicos:

Criterios mayores

- Angiofibromas faciales o placa frontal.
- Fibromas ungeales o periungeales no traumáticos.
- Manchas hipomelanóticas (tres o más).
- Placas Chagrin (Piel de cuero).

- Hamartomas retinianos nodulares múltiples.
- Túberes corticales.
- Nódulos subependimarios.
- Astrocitoma subependimario de células gigantes.
- Rabdomioma cardiaco, único o múltiple.
- Linfangiomiomatosis pulmonar*.
- Angiomiolipoma renal*.

Criterios menores

- Pits múltiples en esmalte dentario.
- Pólipos rectales hamartomatosos (conf. histológica).
- Quistes óseos (conf. radiográfica).
- Tractos migratorios en sustancia blanca cerebral.
- Fibromas gingivales.
- Hamartoma no renal (conf. histológica).
- Placa acrómica en retina.
- Lesiones cutáneas en confeti.
- Quistes renales múltiples (conf. histológica).

Para el diagnóstico definitivo se requieren dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores (los marcados con * requieren presencia de otros factores).

Gen responsable

Se han detectado mutaciones en los genes supresores de tumores *TSC1* (cromosoma 9q34) y en *TSC2* (cromosoma 16p13). Entre el 60-70% de los casos de esclerosis tuberosa son esporádicos y presentan nuevas mutaciones en estos genes[42].

Manejo

Dependerá fundamentalmente del grado de afectación neurológica y cognitiva del paciente. No existe a día de hoy tratamiento con intención curativa. Se recomienda el estudio del gen y asesoramiento genético para los futuros padres con antecedentes familiares de esclerosis tuberosa.

Resumen de síndromes hereditarios asociados a carcinomas renales

Síndrome	Manifestación renal
Von Hippel-Lindau (VHL) múltiple y bilateral	Carcinoma renal de células claras múltiple, bilateral
Carcinoma papilar renal hereditario (MET)	Carcinoma papilar renal tipo I: múltiple y bilateral
Leiomiomatosis hereditaria-Carcinoma renal (FH)	Carcinoma papilar renal tipo II, Carcinoma de conductos colectores Birt-Hogg-Dubé (BHD). Tumores renales oncocíticos, híbridos, carcinoma cromófobo y células claras, oncocitomas: múltiple, bilateral
Esclerosis tuberosa (TSC1/2)	Angiomiolipoma, carcinoma de células claras
Translocación del cromosoma 3	Carcinoma de células claras: múltiple, bilateral

6.15. XERODERMA PIGMENTOSA

Se trata de una enfermedad que se caracteriza por la incapacidad de reparar los daños que produce la radiación UV en el ADN. Presenta un patrón de herencia autosómica recesiva.

Manifestaciones clínicas (deben identificarse lesiones compatibles en los tres sistemas)[43].

- Cutáneas:
  - Extremada fotosensibilidad, aparición de ampollas y pecas a la mínima exposición solar.
  - Envejecimiento cutáneo prematuro en zonas expuestas, con elevada incidencia de cánceres de piel en dichas zonas (carcinomas basocelulares, espinocelulares, melanoma).

- Oftalmológicas:
  - Lesiones por exposición UV en párpados, conjuntiva y córnea.
  - Fotofobia.
- Complicaciones neurológicas progresivas:
  - Retraso psicomotor, microcefalia.
  - Neuropatía axonal mixta.
  - Sordera progresiva.

Las anomalías cutáneas (teleangiectasias, atrofia, xerosis, queratosis actínica, queratoacantomas, tumores cutáneos) son evidentes hasta en un 95% a los 15 años de edad. También tienen mayor riesgo de presentar tumores extracutáneos como pulmón, leucemia, tumores del sistema nervioso central, gástrico y sarcomas.

Gen responsable

Dada la heterogenicidad genética del xeroderma pigmentoso se han definido diferentes grupos que se resumen en la tabla I.

Tabla I

Grupo	Gen	Cromosoma	Comentarios
XP-A	XPA	9q22.3	Forma más grave. Japón
XP-B	XPB (ERCC3)	2q21	
XP-C	XPC	3p25	Forma clásica. Europa y EEUU
XP-D	XPD (ERCC2)	19q13.2; 9q13.3	Alteraciones neurológicas
XP-E	XPE	11p11; 11p12	No alteraciones neurológicas
XP-F	XPF (ERCC4)	16p13.3	No alteraciones neurológicas
XP-G	XPG (ERCC5)	13q33	
XP-V	POHL	6p12: 6p21	Muy heterogéneo

Aunque sólo puede ofrecerse test genético para dos genes: XP-A y XP-C.

Manejo

Se basa fundamentalmente en un diagnóstico precoz para implementar cuanto antes todas las medidas de protección frente a la radiación UV y para iniciar el tratamiento de los tumores cutáneos que vayan apareciendo.

6.16. SÍNDROME DE WERNER

Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva y se caracteriza por un envejecimiento precoz (entre los 20 y los 30 años de edad)[44].

Manifestaciones clínicas destacan como signos y síntomas principales, después de los 10 años de edad:

- Cataratas bilaterales.
- Alteraciones cutáneas (atrofia, alteraciones pigmentarias, úlceras, hiperqueratosis), facies característica de pájaro.
- Estatura corta.
- Consanguinidad de los padres (tercer grado o más cercana) o afectación de un hermano/a.
- Encanecimiento prematuro del pelo de la cabeza y/o adelgazamiento.
- Test de ácido hialurónico en orina de 24 horas positivo.

Otros signos y síntomas:

- Diabetes mellitus.
- Hipogonadismo.
- Osteoporosis, osteoesclerosis de falanges distales de los dedos.
- Calcificación de tejidos blandos.
- Aterosclerosis prematura.
- Neoplasias (sarcoma, melanoma, mama, gástrico, hematológica).
- Cambios en la voz.

Diagnóstico

- Definitivo: todos los criterios principales y dos no principales.
- Probable: los tres primeros principales y dos no principales.
- Posible: el primer o segundo criterio principal y cuatro de los no principales.

Gen responsable

Se han descrito mutaciones en línea germinal del gen *WRN* (8p12, 8p11.2) y mutaciones en *LMNA* en pacientes con síndrome de Werner atípico; sólo puede estudiarse el primero (*WRN*).

Manejo

Se recomienda seguimiento con exploración física por los tumores que pueden presentar, empezando en la adolescencia, así como una analítica anual (neoplasias hematológicas).

6.16. TUMOR DE WILMS

El tumor de Wilms o nefroblastoma es uno de los tumores sólidos más frecuentes de la infancia pero los casos familiares representan menos del 1%. Suelen diagnosticarse a edades más tempranas que los esporádicos y con más frecuencia son bilaterales (20%).

Los niños con tumor de Wilms pueden sufrir de otras anomalías relacionadas, como hemihipertrofia, criptorquidismo e hipospadias. Aproximadamente el 10% tiene un síndrome fenotípico reconocible (S. Warg, S. Perlman, S. Denys Drash y Frasier, S. Beckwith-Wiedeman, S. Bloom, S. Soto, S. Simpson-Golabi-Behmel…).

Gen responsable

El tumor de Wilms (hereditario o esporádico) es genéticamente complejo y parece que es el resultado de una o varias anomalías en distintos genes. El primero que se identificó fue el gen *WT1* (11p13), cuya función es necesaria para el desarrollo genitourinario normal. Se caracterizó también un segundo locus de susceptibilidad a tumores de Wilms (*WT2)* en 11p15.5.

Manejo

El tratamiento se basa fundamentalmente en un manejo multidisciplinar (cirugía, quimioterapia y radioterapia) lo cual ha supuesto una mejoría en la supervivencia a 5 años (90%) y el seguimiento se centra en detectar las recurrencias y en el manejo de las complicaciones derivadas del tratamiento.

6.18. AGREGACIONES FAMILIARES

Existen entidades como el cáncer de próstata y de páncreas familiar, no ligados actualmente a alteraciones de genes específicos o que comparten genes de alta penetrancia para otros cánceres que incrementan el riesgo de ambos tumores.

Cáncer de Próstata Familiar

Se estima que entre el 5% y el 10% de los cánceres de próstata son hereditarios. Se definen dos patrones de agregación familiar: un grupo de familias con cinco o más casos y edad precoz al diagnóstico, en las que se ha identificado el locus *HPC1* (1q24-q25), y otro grupo de familias sin transmisión varón a varón, con edad avanzada al diagnóstico (>65 años) en las que se ha identificado el locus *HPCX* (Xq27-q28), ligado al cromosoma X. La frecuencia relativa de cada grupo se desconoce. Puede haber además un 15-20% de casos adicionales en relación a alelos de baja penetrancia y factores ambientales. Además de los tumores asociados a mutación de *BRCA2* (síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario)[45].

Criterios clínicos de agregación familiar de cáncer de próstata:

- Tres o más parientes en primer grado afectos de cáncer de próstata.
- Presencia de cáncer de próstata en tres generaciones de la familia.
- Dos casos de cáncer de próstata diagnosticados antes de los 55 años en parientes de primer o segundo grado.

A pesar de no disponer todavía de tests genéticos para determinarla, el reconocimiento de los rasgos clínicos de esta entidad (edad joven, mayor capacidad de diseminación a distancia) tiene aplicaciones clínicas, ya que el 40% de los tumores prostáticos en menores de 55 años son hereditarios.

Manejo

- Varones con múltiples antecedentes familiares de cáncer de próstata deben someterse a seguimiento bianual con determinación de PSA sérico y tacto rectal.
- En presencia de historia familiar, los varones con PSA de 3-10 ng/ml repetido, deben someterse a biopsia prostática.

Los pacientes con mutación *BRCA2* deben seguir las recomendaciones propias del síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario.

Cáncer de páncreas familiar

Alrededor del 5% de los casos de cáncer de páncreas presentan agregación familiar, aunque hay otros datos que estiman que se trata de un 1,1% de los casos[46].

Aunque no existe un consenso absoluto en la definición de cáncer de páncreas familiar, muchos lo definirían por la presencia de dos o más familiares de primer grado afectos de cáncer de páncreas con confirmación histológica y habiéndose excluido otros síndromes de predisposición hereditaria al cáncer. Se caracteriza por el diagnóstico a edades tempranas y por un patrón de transmisión vertical, lo cual sugiere una herencia autosómica dominante. El riesgo relativo se relaciona con el número de familiares de primer grado afectos, llegando hasta 57 en pacientes con tres o más miembros afectos[47].

Las mutaciones en el gen *BRCA2* son las que se han identificado con más frecuencia; no obstante, en un estudio realizado en población española, no se ha demostrado la presencia de mutación en BRCA2[48]. No parece que haya mutaciones en línea germinal de *LKB1*[49].

Manejo

Hay diversas limitaciones en lo referente al manejo y seguimiento ya que no disponemos de métodos eficaces para el diagnóstico precoz y no se sabe si mejoran la supervivencia.

Parece que la ecoendoscopia junto con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ofrece resultados razonablemente buenos en estas familias. En caso de que en una biopsia se detectase displasia grado 3 se podría ofrecer la posibilidad de seguimiento o pancreatectomía total profiláctica[50].

Se recomienda iniciar los estudios a los 40-50 años o entre 5 y 10 años antes del diagnóstico más joven de la familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eng, C, Smith, DP, Mulligan, LM, et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2b and related sporadic tumours. Hum Mol Genet. 1994; 3: 237-41.

2. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2b and sporadic medullary thyroid carcinoma. Nature. 1994; 367: 375-6.
3. Eng C, Mulligan LM, Smith DP, et al. Low frecuency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43: 123-7.
4. Cascon A, Ruiz-Llorente S, Fraga MF, et al. Genetic and epigenetic profile of sporadic pheochromocytomas. J Med Genet. 2004; 41: e30.
5. Gagel RF, Tashjian A H Jr, Cimmings T, et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. N Engl J Med. 1998; 318: 478-84.
6. Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. Journal of Internal Medicine. 2003; 253: 616-26.
7. Iwashita T, Kato M, Murakami H, et al. Biological and biochemical properties of Ret with kinase domain mutations identified in multiple endocrine neoplasia type 2b and familial medullary thyroid carcinoma. Oncogene. 1999; 8: 3919-22.
8. Lebolleux S, Baudin E, Travagli JP, et al. Medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 61: 299-310.
9. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 5658-71.
10. Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of Von Hippel-Lindau disease. Q J Med. 1990; 77: 1151-63.
11. Zbar B, Kishida T, Chen F, et al. Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease gene in families from North America, Europe and Japan. Hum Mutat. 1996; 8: 348-57.
12. Lonser RR, Glenn GM, Walter M, et al. Von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003; 361: 2059-67.
13. Latif F, Tory K, Gnarra J, et al. Identification of the Von Piel-Lindau disease tumor supressor gene. Science. 1193; 260: 1317-20.
14. Murgia A, Martella M, Vinanzi C, et al. Somatic mosaicism in Von Hippel-Lindau disease. Hum Mutat. 2000; 15: 114.
15. Machado JC, Soares P, Carneiro F, et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. Lab Invest. 1999; 79: 459-65.
16. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al. Germline E-cadherine mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. J Med Genet. 2004; 41: 508-17.
17. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, et al. Germline E-cadherine gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? Cancer. 2001; 92: 181-7.
18. Grange F, Chompret A, Guilloud-Bataille M, et al. Comparison between familial and non familial melanoma in France. Arch Dermayol. 1995; 131: 1154-9.
19. Anderson DE, Badzioch MD. Hereditary cutaneous malignant melanoma: a 20-year family update. Anticancer Res. 1991; 11: 433-7.

20. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, et al. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: a consensus statement of the melanoma genetics consortium. J Clin Oncol. 1999; 17: 3245-51.
21. Kaufman DK, Kimmel DW, Parisi JE, et al. A familial syndrome with cutaneous malignant melanoma and cerebral astrocytoma. Neurology. 1993; 43: 1728-31.
22. Stiller, CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. Oncogene. 2004; 23: 6429-44.
23. Zajaczek S, Jakubowska A, Kurzawski G, et al. Age at diagnosis to discriminate those patients for whom constitutional DNA sequencing is appropriate in sporadic unilateral retinoblastoma. Eur J Cancer. 1998; 34: 1919-21.
24. Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AYNM, et al. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: A register-based study, 1945-1997. Ophtalmology. 2001; 108: 1109-14.
25. Paulino AC. Trilateral retinoblastoma: is the location of the intracranial tumor important? Cancer. 1999; 86: 135-41.
26. Knudson AG. Mutation and cancer. Statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1971; 68: 820-3.
27. Gallie B, Campbell C, Devlin H, et al. Developmental basis of retinal specific induction of cancer by RB mutation. Cancer Res. 1999: 59: 1731-5.
28. Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, et al. Familial retinoblastoma: where and when? Acta Ophthalmol Scand. 1998; 76: 334-8.
29. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. Opthalmology. 1998; 105: 573-9.
30. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer and others neoplasm. A familial syndrome? Ann Intern Med. 1969; 71: 747-52.
31. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations en the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. Cancer Res. 1994; 54: 1298-304.
32. Varley J. TP53, hChK2 and the Li-Fraumeni síndrome. Methods Mol Biol. 2003; 222: 117-29.
33. Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nat Genet. 1997;16 : 64-7.
34. Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. Eur J Hum Genet. 2008; 16: 1289-300.
35. Giardello F, Trimbath J. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. Clin Gastroenterol Hepat. 2006; 4: 408-15.
36. Huson SM, Compston DAS, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in South East Wales. Guidelines for genetic counseling. J Med Genet. 1989; 26: 712-21.
37. Gutmann DH, Aylesworth A, Carey JC, et al. The diagnostic and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA. 1997; 278: 51-7.
38. Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domanin of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet. 1997; 16: 68-73.

39. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. Nat Genet. 2002; 30: 406-10.
40. Nickerson ML, Warren MB, Toro J, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. Cancer Cell. 2002; 2: 157-64.
41. Gómez MR. History of the tuberous sclerosis complex. Brain Dev. 1995; 17: 55-7.
42. Hoogeveen-Westerveld M, Exalto C, Maat-Kievit A, et al. Analysis of TSC1 truncations define regions involved in TSC1 stability, aggregation and interaction. Biochim Biophys Acta. 2010 J.
43. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases. Arch Dermatol. 1987; 123: 241-50.
44. Carol C. Diagnostic criteria of Werner síndrome: http://www.wernersyndrome.org/registry/diagnostic.html, 2005
45. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. J Urol. 2002; 168: 906-13.
46. Hemminki K, Li X. Familial and second primary pancreatic cancers: a nation wide epidemiologic study from Sweden. Int J Cancer. 2002; 103: 252-30.
47. Tersmette AC, Petersen GM, Maisonneuve , et al. Risk factors for the developement of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Gastroenterology. 2003; 124: 1292-9.
48. Real FX, Malats N, Lesca G, et al. Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreatic cancer. Gut. 2002; 50: 653-7.
49. Grutzmann R, McFaul C, Bartsch DK, et al. No evidence for germline mutations of the LKB1/STK11 gene in familial pancreatic carcinoma. Cancer Lett. 2004; 214: 63-8.
50. Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, et al. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. Ann Intern Med. 1999; 131: 247-55.

Capítulo 7

SITUACIÓN ACTUAL DE LAS UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO (UCG) EN LOS SERVICIOS DE ONCOLOGÍA DE GALICIA

7.1. UNIDADES DE CONSEJO GENÉTICO PARA SÍNDROMES HEREDITARIOS DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER EXISTENTE, RESPONSABLES Y CONTACTO

Unidades existentes

✓ **Complejo Hospitalario de Lugo**
S. Oncología Médica
Responsables: Dra. Begoña Campos Balea, Dra. Silvia Varela Ferreiro
Teléfono: 982-296608
Solicitud de cita: a través de interconsulta remitida a la Secretaría del S. Oncología Médica-Unidad de Consejo Genético

✓ **Complexo Hospitalario de Ourense**
S. Oncología Médica
Responsable: Dra. Eva Pérez López
Teléfono: 988-385471
Solicitud de cita: a través de interconsulta dirigida al S. Oncología Médica-Unidad de Consejo Genético

✓ **Complexo Hospitalario de Pontevedra**
S. Oncología Médica
Responsables: Dra. Isabel Lorenzo Lorenzo, Dra. Haejin Suh Oh, Dra. Lidia Vazquez Tuñas, Dra. Carolina Pena Álvarez
Teléfono: 986-807025 Fax: 986 80 70 80
Solicitud de cita: a través de interconsulta remitida a la Secretaría del S. Oncología Médica-Unidad de Consejo Genético (gestión de citas: Secretaría del S. de Oncología)

✓**Complejo Hospitalario Universitario de la Coruña**
S. Oncología Médica
Responsables: Dra. Silvia Antolín Novoa y
Dra. Margarita Reboredo Maquieira
Teléfono: 981-
Solicitud de cita: a través de interconsulta remitida a la Secretaría del S. Oncología Médica-Unidad de Consejo Genético

✓**Complexo Hospitalario Universitario de Santiago**
S. Oncología Médica
Responsables: Dra. Yolanda Vidal Insua, Dr. Urbano Anido Herranz
Teléfono: 981-951471
Solicitud de cita: a través de interconsulta (de otras especialidades hospitalarias) remitida a la Secretaría del S. Oncología Médica-Consejo Genético en Cáncer

✓**Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (Hospital Xeral Cíes)**
S. Oncología Médica
Responsables: Dra. Isaura Fernández Pérez,
Dra. Paula Gonzalez Villaroel
Teléfono: 986-816000 (extensión 264768)
Solicitud de cita: a través de interconsulta dirigida al S. Oncología Médica-Unidad de Consejo Genético

✓**Hospital Arquitecto Marcide. Área sanitaria de Ferrol**
S. Oncología Médica
Unidade de alto risco en cáncer e consello genético (UARC-CX)
Responsables: Dra. Begoña Graña Suárez,
Dra. María Luz Pellón Augusto, Sra. Guillermina Vila
Teléfono: 981-334034
Solicitud de cita: a través de interconsulta remitida a la Secretaría del S. Oncología Médica-Unidade de Alto Risco en Cáncer e Consello Xenético (UARC-CX)

Centros sin UCG con organización de la asistencia

✓**Centro Oncológico de Galicia, La Coruña**
Carece de Unidad de Consejo Genético, pero las personas de sospe-

cha son valoradas en el Servicio de Oncología Médica y en su caso, derivadas a la unidad de referencia.
Responsables: Dra. Ana González y Dr. Manuel Ramos

✓**Policlínico POVISA, Vigo**
Carece de Unidad de Consejo Genético, pero las personas de sospecha son valoradas en el Servicio de Oncología Médica y en su caso, derivadas a la unidad de referencia.
Responsable: Dra. Concepción Almanza

Laboratorio de referencia

Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX)
Responsables: Dr. Ángel Carracedo Álvarez, Dra. Clara Ruiz-Ponte, Dra. Ana Vega Gliemmo
Teléfono: 981951491
Solicitud: Especialistas del Servicio Galego de Saúde

La FPMGX cumple los Criterios de Calidad de la EMQN para la realización de estudios genéticos.

7.2. DOTACIÓN DE LAS UNIDADES: RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

Las UCG deberían disponer de una serie de medios materiales y humanos para alcanzar la excelencia en la calidad asistencial, recomendada por los organismos científicos y expertos[1]. Debido al diferente grado de desarrollo cronológico, metodológico, organizativo y presupuestario de las unidades, la dotación no es uniforme. En conjunto se evoluciona hacia modelos más perfeccionados y eficientes, incluyéndose entre las mejoras colectivas la realización de esta guía común y consensuada.

La UCG ideal debe disponer de un área clínica, un área de laboratorio y un registro de cáncer hereditario que no necesitan compartir un determinado espacio físico ni orden jerárquico, sino seguir un adecuado modelo organizativo.

Área clínica

En la que se realiza el asesoramiento propiamente dicho. En ella deben trabajar de forma coordinada, no necesariamente presencial (con-

cepto de Unidad Funcional) los siguientes profesionales para obtener el máximo beneficio:

- Profesional con formación específica en Genética (LIB) y preferiblemente en cáncer: se trata de un facultativo con experiencia y formación en asesoramiento genético que actuaría como responsable de la unidad de consejo genético y como coordinador de otros profesionales implicados en el manejo de estos individuos de alto riesgo (radiólogos, ginecólogos, digestólogos, Atención Primaria, etc.).
- Enfermera: dentro de sus funciones estarían tanto el contacto con las familias (información preliminar y educación básica), el manejo de las muestras tisulares para estudio (extracciones de sangre, solicitudes de material parafinado, etc.) y su coordinación con el laboratorio. Igual que el médico, debe tener formación específica en el campo de la Genética y el CG.
- Psiconcólogo: el impacto psicológico sufrido por estas familias requiere un especialista en Psicología/Psicooncología adscrito a la unidad.
- Genetista: el facultativo especialista en consejo debe estar en contacto permanente con el responsable del análisis genético.
- Personal administrativo: el trabajo administrativo comprende aspectos de archivo, elaboración de informes y solicitudes de material, y genera una gran carga burocrática.

Área de laboratorio

Se trata de un área fundamental del trabajo de una UCG. En ella se procede al manejo de las muestras para el estudio de las mismas, la determinación de mutaciones germinales en genes de predisposición a cáncer que nos permita asesorar a aquellas familias de riesgo. También el estudio y asesoramiento de la posible patogenicidad de las mutaciones encontradas, así como los esfuerzos de investigación posibles para que en casos de cáncer familiar en los que no se encuentran mutaciones se pueda identificar el gen causal[2].

El laboratorio debe tener personal formado y acreditado y debe cumplir los criterios de calidad EMQN, incluyendo pruebas de suficiencia (*proficiency testing*). El laboratorio debería disponer de las herramientas tecnológicas necesarias y del personal suficiente que permita hacer el trabajo de diagnóstico de una manera correcta y en el menor tiempo posible.

Deberá existir una comunicación fluida entre el laboratorio (que no necesariamente debe estar ubicado físicamente adyacente al área clínica) y el área asistencial, que permita discutir las dudas que puedan surgir durante el proceso de análisis molecular.

Programas informáticos y archivos

La base de la consulta de asesoramiento genético es la historia familiar completa que reúne los datos personales y determinados datos de salud de muchos individuos. El árbol genealógico de la familia es fundamental y debe estar construido de modo que permita ir añadiendo nueva información a medida que se vaya generando. Es necesario que los datos personales de una determinada unidad familiar compartan un determinado soporte documental que permita su identificación cuando sea preciso, pero que por imperativo legal, no puede ser la historia clínica convencional (LIB, **Cap. 3**). Además de las complejidades legales que el manejo de esta información requiere, se necesitan medios materiales adecuados:

- Programa informático para realizar, modificar y almacenar los árboles genealógicos.
- Bases de datos regladas, al menos:
  - Con agrupación de los miembros de cada unidad familiar.
  - Registro de cáncer familiar. Sus objetivos serían: recoger la incidencia y prevalencia de estos síndromes en el área de trabajo de la unidad de forma que se obtuviese una información real sobre la incidencia de éstos, la expresión fenotípica y diversos datos que permitan mejorar la eficiencia en la asistencia y orientar las líneas estratégicas a desarrollar en un futuro hacia esa población en función de sus necesidades.

Soporte Documental propio mínimo que debería incluir

- Manual de Protocolos y Procedimientos propio de la UCG.
- Guías de manejo y/o protocolos clínicos actualizados periódicamente a los que referenciar todas las actuaciones y decisiones que se lleven a cabo. Lo ideal para nuestra comunidad autónoma sería disponer de una guía unificada para todos los hospitales. De esta forma se garantizaría la universalidad y uniformidad del Sistema Sanitario gallego también en este aspecto (Justificación de la Guía, **Cap. 1**), además de homogeneizar el diagnóstico precoz y el cribado en las familias de riesgo[3].

7.3. RECURSOS ELECTRÓNICOS DISPONIBLES

Páginas web de interés

- Sociedad española de Oncología Médica (SEOM)
  Dirección: **http://www.seom.org/**
- Sección de Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica.
  Grupo de trabajo más activo, consolidado e importante de la sociedad médica española en el campo del cáncer hereditario.
  Dirección:
  http://www.seom.org/socios-y-profesionales/secciones-comisiones-grupos/secciones/cancer-familiar-y-hereditario
- Asociación Española de Genética Humana (AEGH)
  Facilita un listado de los centros y las patologías hereditarias analizadas en España.
  Dirección: **http://www.aegh.org/**
- National Human Genome Research Institute.
  Base de datos que facilita y acelera la investigación biomédica, Entendimiento del genoma humano y su papel en la salud y las distintas enfermedades.
  Dirección: **http://www.genome.gov/**
- Cancer and Genetics
  Proporciona enlaces para los diferentes tumores relacionados con la herencia así como múltiples herramientas utilizadas para cálculos de riesgo.
  Dirección: **http://www.kumc.edu/gec/support/cancer.html**
- Disease Risk Index. Harvard School Of Public Health
  Calcula el riesgo de desarrollar diversos cánceres. Muestra todos los factores de riesgo conocido de diversos cánceres.
  Dirección: **http://www.diseaseriskindex.harvard.edu/update/**
- Breast Cancer Genes
  Monografía sobre *BRCA1/ 2* y principales artículos publicados.
  Dirección:
  http://www.thedoctorsdoctor.com/labtests/brca_genes.htm
- National Cancer Institute
  Enlace para múltiples tumores.
  Proporciona entre otras herramientas: página sobre prevención primaria y secundaria del cáncer de mama, cálculo de riesgo para cáncer de mama, estudios y resultados, enlace a ensayos clínicos existentes, test de Gail.

Direcciones:
http://www.cancer.gov/
http://www.cancer.gov/cancertopics/prevention-genetics-causes/breast

- Gail Model Breast Cancer Risk.
  Modelo matemático de estimación poblacional de riesgo de cáncer de mama según varios factores conocidos.
  Dirección: **http://www.cancer.gov/bcrisktool/**
- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)
  Grupo cooperativo que diseña y desarrolla diversos ensayos clínicos en cáncer de mama y colorrectal.
  Dirección: **http://www.nsabp.pitt.edu/**
  También ofrece un modelo de cálculo de riesgo poblacional de riesgo de cáncer de mama según varios factores conocidos.
  Dirección:
  http://www.breastcancerprevention.org/raf_source.asp
- Myriad. BRCA Risk Calculador
  Calculo de Probabilidad de poseer mutación en *BRCA*. Tablas de prevalencia de mutaciones en genes *BRCA.*
  Dirección: **http://www.myriadtests.com/provider/brca-risk-calculator.htm**
- BOADICEA
  Modelo *on line* desarrollado en Cambridge para estimación de riesgo de ser portador de mutación en *BRCA1/2* y de padecer cáncer de mama.
  Dirección:
  http://www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea_intro.html
- National Comprehensive Cancer Network
  Fundamentalmente proporciona acceso a guías de práctica clínica en Oncología.
  Dirección: **http://www.nccn.org/**
- Dana Farber Cancer Institute. Lynch syndrome
  Proporciona acceso a un modelo que estima la probabilidad de mutación en *MLH1* y *MSH2.*
  Dirección: **http://www.dana-farber.org/pat/cancer/gastrointestinal/ crc calculator/default.asp**
- Instituto Valenciano de Infertilidad
  Institución médica de reproducción asistida.
  Dirección: **http://www.ivi.es/**

- International Society for Gastrointestinal Herditary Tumors (InSiGHT)
  Organización científica internacional que promueve la mejora en el manejo de los pacientes y familias con tumores gastrointestinales hereditarios.
  Dirección: **http://www.insight-group.org/**
- The Familial Cancer Database (FaCD)
  Pagina web gratuita del Departamento de Genética de la Universidad de Groningen (**http://www.familialcancerdatabase.nl/**) donde se resumen todos los síndromes de cáncer familiar y permite llegar a establecer el diagnostico diferencial en función de los casos presentes en la familia. Incluye la bibliografía más relevante de cada síndrome y enlaces de interés.
- Bibliosaúde: Biblioteca Virtual del Sistema Público de Salud de Galicia
  Biblioteca digital muy completa ya que reúne las publicaciones de múltiples áreas (no sólo materia sanitaria) y recursos de todas las bibliotecas de los centros pertenecientes al sistema público de salud y los servicios centrales, además de recursos electrónicos tales como buscadores, bases de datos, catálogos e incluso la posibilidad de solicitar ayuda.
  Dirección:
  http://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60600

Bases de datos

- Human Gene Mutation Database
  Constituye la principal base de datos de mutaciones humanas asociadas a enfermedades disponible para la comunidad científica.
  Dirección: **http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php**
- Breast cancer information core database: An Open Access On-Line Breast Cancer Mutation Data Base
  Se trata de una base de datos en la que se coordina la información disponible sobre mutaciones y polimorfismos en genes de susceptibilidad al cáncer de mama.
  Dirección: **http://research.nhgri.nih.gov/bic/**
- International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors (InSiGHT)
  Organización científica internacional que promueve la mejora en el manejo de los pacientes y familias con tumores gastrointestinales hereditarios.
  Dirección: **http://www.insight-group.org/**

7.4. NECESIDADES NO CUBIERTAS

La dotación de las UCG no es uniforme, principalmente debido al diferente grado de desarrollo cronológico, metodológico, organizativo y presupuestario; en conjunto se evoluciona hacia modelos más perfeccionados y eficientes.

Presumiendo que con esta guía clínica la necesidad de disponer de protocolos comunes y consensuados queda ya solventada, la encuesta entre los panelistas reunidos que han elaborado este documento ha coincidido en señalar las siguientes deficiencias que existen en una o más UCG y que convendría solventar para mejorar la eficiencia en la asistencia sanitaria que se presta:

- Enfermería específica.
- Psicólogo específico/psicooncólogo.
- La excelencia en la comunicación entre los diferentes niveles asistenciales implicados: Atención Primaria, especializada, servicios centrales. Dicha comunicación se facilitaría con la existencia de un registro en cáncer hereditario para Galicia. Mejorar el acceso desde otros planos asistenciales a la UCG.
- Garantizar la disponibilidad y la adherencia a las pruebas de diagnóstico precoz eficaces en la detección de cáncer en las personas portadoras de mutaciones deletéreas, especialmente en lo referente a pruebas de acceso limitado tales como la resonancia magnética (RM) mamaria en mujeres de alto riesgo para CMH y colonoscopia en individuos en alto riesgo para cáncer colorrectal. Mantener los tiempos recomendados en los protocolos asistenciales. Desarrollar un circuito alternativo al de la población general, que permita respetar el cumplimiento de estas recomendaciones en personas de riesgo.
- Garantizar el estudio histológico de lesiones no palpables, visualizables únicamente en RM, sospechosas de malignidad, en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama, mediante dispositivos de estereotaxia guiada en RM. Desarrollar este procedimiento diagnóstico, recientemente puesto en marcha en CHUVI, y hacerlo accesible a otras UCG.
- Facilitar acceso a unidades de reproduccción asistida a las personas de alto riesgo en las que sea adecuado y así lo soliciten. Valoración de técnicas de reproducción asistida, incluido un posible diagnóstico preimplantacional en casos seleccionados mediante circuito que se establezca protocolizado en la comunidad.

- Protocolos específicos de manejo de la información genética, de la documentación clínica que se genera en todo el proceso de asesoramiento genético y de la historia familiar completa (datos personales y datos de salud de múltiples individuos agrupados en un solo expediente).
- Creación de las bases de datos necesarias, adecuadas, protegidas, con amparo legal explícito y preferiblemente poblacionales (Registro de síndromes y familias).

BIBLIOGRAFÍA

1. BuroGenTest NoE: Proyecto de la Comisión Europea (2005-2010) para armonizar los estudios genéticos. (http://www.eurogentest.org).
2. Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. (http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf)
3. Pérez Segura P. Modelos y organización de una unidad de consejo genético. Psicooncología. 2005; 2: 261-3.

ANEXOS

ANEXO I.
ORIENTACIÓN BÁSICA SOBRE OPCIONES REPRODUCTIVAS Y DPG

Los síndromes de predisposición al cáncer hereditario poseen características que lo diferencian de otras enfermedades hereditarias letales, tales como la variabilidad en la probabilidad de desarrollar la enfermedad, la incertidumbre de la edad de aparición –que puede ser muy tardía en la vida– y la existencia de tratamientos efectivos para muchos casos.

En la práctica clínica y después de varios años de diagnósticos genéticos, cada vez es más frecuente que las parejas consulten sobre sus opciones reproductivas siendo uno de los dos portador de una mutación que predispone al cáncer, ya que este conocimiento condiciona su deseo reproductivo.

De modo esquemático, las posibilidades reproductivas para estas parejas son:

- La decisión de no procrear por el temor a transmitir la mutación deletérea a la progenie.
- La decisión de procrear sin intervención de ningún tipo, asumiendo el riesgo.
- Recurrir a técnicas de reproducción asistida con el objeto de lograr descendencia libre de la mutación deletérea identificada:
  - Diagnóstico en fase preconceptiva al objeto de identificación del portador y sustitución su gameto por gameto de donante sano.
  - Diagnóstico preimplantatorio tras fecundación in vitro.
  - Diagnóstico prenatal y consideración de interrupción del embarazo dentro del marco legal vigente.
  - Diagnóstico postnatal, que rara vez va a ser necesario o conveniente realizar en la infancia, debiendo demorarse, tal y como se especifica a lo largo de la Guía, a la edad de riesgo.

La Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida[1] admite que las técnicas puedan ser utilizadas para prevención de enfermedades de origen genético o hereditario. En su anexo define:

- Técnicas de reproducción asistida:
  - Inseminación artificial.
  - Fecundación *in vitro* (FIV) e inyección intracitoplásmica de espermatozoides con gametos propios o de donante y con transferencia de preembriones.
  - Transferencia intratubárica de gametos.

- Procedimientos diagnósticos: Procedimientos dirigidos a evaluar la capacidad de fecundación de los espermatozoides humanos consistentes en la fecundación de ovocitos animales hasta la fase de división del óvulo animal fecundado en dos células, momento a partir del cual se deberá interrumpir la prueba.

Excede a los propósitos de esta Guía la revisión exhaustiva de las alternativas de reproducción para estos pacientes, entre las que forzosamente debe contemplarse la ausencia de intervención alguna.

Para el caso de que la pareja o el individuo deseen optar por alguno de los métodos de reproducción asistida aplicables, deben ser remitidos a unidades especializadas. Es necesario que la persona que presta el asesoramiento genético posea nociones básicas importantes sobre las diferentes opciones y su regulación.

Por su importancia, si se va a intervenir en asesoramiento genético con vistas a un proceso reproductivo, debe conocerse el texto íntegro de la Ley 14/2006 de reproducción asistida. Destacan por su relevancia los siguientes:

- Artículo 3: se establecen las condiciones personales de la aplicación de las técnicas. Se citan de modo expreso y "las técnicas de reproducción asistida se realizarán solamente cuando haya posibilidades razonables de éxito, no supongan riesgo grave para la salud, física o psíquica, de la mujer o la posible descendencia y previa aceptación libre y consciente de su aplicación por parte de la mujer, que deberá haber sido anterior y debidamente informada de sus posibilidades de éxito, así como de sus riesgos y de las condiciones de dicha aplicación". Además se hace mención del consentimiento y el manejo de la historia clínica.
- Art 4: Requisitos de los centros y servicios de reproducción asistida.
- Art 5: Donantes y contratos de donación.
- Art 6: Usuarios de las técnicas.
- Art 12: Diagnóstico preimplantacional.
- Capítulo VI: trata sobre la Comisión Nacional de Reproducción Asistida.

Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP)

El DGP es la opción más compleja de reproducción asistida a la que puede optar una pareja en la que siendo uno de ellos portador de mutación deletérea en la línea germinal, desean garantizarse las máximas posibilidades de que su descendencia no la herede.

Existen dos tipos principales de procedimiento de análisis genéticos preimplantacionales:

Diagnóstico genético preimplantacional: progenitores portadores de una alteración cromosómica o génica conocida

Screening genético preimplantacional: progenitores con genotipo normal, pero sus embriones tienen un mayor riesgo de alteraciones genéticas.

El DGP es un proceso desarrollado progresivamente desde los años 1980[2]. Posee una importante repercusión social, no exenta de controversia, y en muchos casos las parejas acuden a las consultas aportando información previa que han recogido de los medios de comunicación ordinarios porque, a diferencia de otros procedimientos, permite garantizar que de padres portadores de mutación deletérea se obtenga un embarazo de embrión libre, específicamente, de esa mutación.

La base del DGP es el proceso diagnóstico, que en ningún caso permite modificación genética alguna de un embrión. Desde el punto de vista biológico, la principal diferencia respecto al diagnóstico prenatal, es que el DGP se realiza con la finalidad de seleccionar embriones exentos de una alteración genética específica para su implantación, de modo que minimiza el riesgo de que la pareja se vea en la disyuntiva de optar o no por una interrupción legal del embarazo, que puede producirse en caso de utilizar el diagnóstico prenatal y resultar el embrión genéticamente alterado[2]. En cualquier caso, es importante señalar que el DGP no excluye la realización del diagnóstico prenatal, pues aunque ofrece una alta fiabilidad diagnóstica (falsos negativos <1,5% debidos a la propia técnica o a mosaicismos del embrión), se aconseja realizar amniocentesis o biopsia corial[3,4].

Es importante advertir que sólo es posible analizar una alteración genética específica, pero no garantiza que la descendencia sea sana ni el embrión genéticamente normal para otras características no analizadas. También hay que señalar la baja tasa de embarazos a término que se puede obtener mediante esta técnica, que en la actualidad ronda el 15%.

Regulación del DGP

El procedimiento está regulado específicamente en el artículo 12 de la Ley 14/2006. En su punto 2 establece que "la aplicación de técnicas de diagnóstico preimplantacional para cualquiera otra finalidad no comprendida en el apartado anterior (...) *requerirá de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida,* que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso".

Además, en respuesta a una consulta efectuada en noviembre de 2009 a la Comisión Nacional de Reproducción Asistida, se aclaró que la mera autorización del procedimiento no implica que la financiación deba realizarse por el sistema público de salud, cuya pronunciación al respecto debe ser independiente.

La información y el asesoramiento sobre estas técnicas deberá ofrecerse tanto a quienes deseen recurrir a ellas como a quienes, en su caso, vayan a actuar como donantes, y se extenderá a los aspectos biológicos, jurídicos y éticos de aquéllas. Deberá precisar igualmente la información relativa a las condiciones económicas del tratamiento.

Los responsables de los equipos médicos que lleven a cabo la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, en los centros y servicios autorizados para su práctica, están obligados a que se proporcione dicha información en las condiciones adecuadas que faciliten su comprensión a los interesados (Ley 14/2006).

Fases del DGP[5-7]

- Estimulación ovárica (estimulación con gonadotropinas para desarrollar múltiples folículos y obtener varios ovocitos).
- Extracción de los ovocitos. Proceso ambulatorio con sedación general de unos 10 minutos de duración.
- Fecundación de los ovocitos con los espermatozoides de la pareja (proceso en el laboratorio de FIV).
- Análisis genético para diagnóstico preimplantacional sobre:
  - Biopsia del corpúsculo polar, informa sobre el ovocito, es decir, sólo línea materna.
  - Biopsia de blastómera (célula embrionaria): informa de genética embrionaria.
  - Biopsia de masa celular interna (quinto o sexto día de vida del embrión): menos común. Informa de genética embrionaria.
- Selección del embrión libre de la alteración genética.
- Transferencia al útero materno.

A modo de orientación, el procedimiento global comprendería:

- Proceso de asesoramiento genético de la pareja.
- Detección del estado de portador.
- Determinación del nivel de riesgo.
- Análisis y discusión de las diferentes opciones reproductivas. Derivación a unidad especializada si así lo desean.

- Solicitud a través de la autoridad sanitaria a la Comisión Nacional de Reproducción Asistida Humana (CNRAH).
- Resolución de la autoridad sanitaria (tras informe de la CNRAH) para un centro autorizado y capacitado.
- Procedimiento de diagnóstico preimplantacional.
- Confirmación diagnóstica prenatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 1472006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. BOE 126 de 27.05.2006. p. 19947-56.
2. Graña Barcia M, Iglesias Fungueiro MJ, Pallas Seijas M, et al. El diagnóstico genético preimplantacional. Revista Iberoamericana de infertilidad. 2006; 5.
3. Gianaroli L, Magli MC y Ferraretti AP. The in vitro efficiency and efficacy of PGD for aneuploidy. Mol. Cell. Endocrinol. 2001; 183: S13-8.
4. Munné S, Márquez C, Magli C, et al. Scoring criteria for preimplantation genetic diagnosis of numerical abnormalities for chromosomes X, Y, 13, 16, 18 and 21. Mol. Hum. Reprod. 1998; 4: 863-70.
5. Pickering S, Polidoropoulos N, Caller J, et al. Strategies and outcome of the first 100 cycles of preimplantation genetic diagnosis at the Guy´s and St. Thomas´ Center. Fertil. Steril. 2003; 79: 81-90.
6. Delhanty JD, Harper JC. Pre-implantation genetic diagnosis. Baillieres Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol. 2000; 14: 691-708.
7. De Vos A, Van Steirteghem A. Aspects of biopsyprocedures prior to preimplantation genetic diagnosis.Prenat. Diagn. 2001; 21: 767-80.

ANEXO II.
CÓDIGO EUROPEO CONTRA EL CÁNCER

Revisado con arreglo a la reunión de expertos oncólogos de la CE, celebrada en Bonn los días 28 y 29 de noviembre de 1994. Revisión final en febrero de 1995.

Adoptando un estilo de vida sano mejorará su estado general de salud y evitará algunos tipos de cáncer

1. No fume. Si es fumador, deje de fumar lo antes posible y no fume en presencia de otras personas. Si no fuma, no pruebe el tabaco.
2. Si bebe alcohol, ya sea cerveza, vino o licores, modere su consumo.
3. Aumente el consumo diario de verduras y frutas frescas. Coma a menudo cereales con un alto contenido de fibra.
4. Evite el exceso de peso, haga más ejercicio físico y limite el consumo de alimentos ricos en grasas.
5. Evite las exposiciones prolongadas al sol y las quemaduras solares, especialmente durante la infancia.
6. Respete estrictamente las normas destinadas a evitar cualquier tipo de exposición a sustancias consideradas cancerígenas. Cumpla todas las instrucciones de salud y seguridad en relación con las sustancias que pueden provocar cáncer.

Con una detección precoz es posible curar más casos de cáncer

7. Consulte al médico si nota algún bulto, una herida que no cicatriza (incluso en la boca), un lunar que cambia de forma, tamaño o color, o cualquier pérdida anormal de sangre.
8. Consulte al médico en caso de problemas persistentes, tales como tos o ronquera permanentes, cambio en sus hábitos intestinales, alteraciones urinarias o pérdida anormal de peso.

Para las mujeres

9. Hágase un frotis vaginal regularmente. Participe en los programas organizados de detección de cáncer de cuello de útero.
10. Examine periódicamente sus senos. Si ha cumplido 50 años de edad, participe en los programas de detección precoz del cáncer de mama.

Disponible en: http://telescan.nki.nl/code/sp_code.html.
Fecha de acceso: 21 de junio de 2010.

ANEXO III.
NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá[1]. En palabras de David Sackett: "la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales"[2].

Existen múltiples clasificaciones bastante similares entre sí. La primera fue formulada en 1979 por la Canadian Task Force on the Periodic Health examination (www.ctfphc.org) para la evaluación de medidas preventivas[3] y adaptada en 1984 por la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). En su tercera edición[4], que puede consultarse en la web de la Agency for Healthcare Research and Quality (www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm), se evalúa la calidad de la evidencia de una forma más elaborada.

Los grados de recomendación se establecen a partir de la calidad de la evidencia y del beneficio neto (beneficios menos perjuicios) de la medida evaluada. Además, en ella se realizan análisis de coste-efectividad[5].

Nivel de evidencia según el tipo de estudio (USPSTF)[4]

I. Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.

II.1 Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados.

II.2 Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.

II.3 Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.

III. Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

IV*. Evidencia basada en opiniones de expertos o en su consenso (*Propuesta del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) del Sistema Nacional de Salud británico).

Tabla 1. Establecimiento de las recomendaciones (USPSTF)

Calidad de la evidencia	Beneficio neto sustancial	Beneficio neto moderado	Beneficio neto pequeño	Beneficio neto nulo o negativo
Buena	A	B	C	D
Moderada	B	B	C	D
Mala	E	E	E	E

Significado de los grados de recomendación (USPSTF)

A. Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios).
B. Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios).
C. Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).
D. Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios).
E. Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

Tabla 2. Relación entre los niveles de calidad de la evidencia científica y el grado de recomendaciones[6]

Nivel de calidad de la evidencia científica	Grado de recomendación
I. Ensayos aleatorizados con una muestra grande y resultados bien definidos (y un riesgo bajo de error estadístico tipo a y b)	A
II. Ensayos aleatorizados con una muestra pequeña (y un riesgo moderado a alto de error estadístico tipo a y b)	B
III. Estudios no aleatorizados, controles concurrentes en el tiempo	C
IV. Estudios no aleatorizados, controles históricos	
V. Estudios no controlados, series clínicas	

BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992; 268: 2420-5.
2. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, et al. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. BMJ. 1996; 312: 71-2.
3. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. Can Med Assoc J. 1979; 121: 1193-254.
4. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al.; for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med. 2001; 20: 21-35.
5. Saha S, Hoerger TJ, Pignone MP, et al. For the Cost Work Group of the Third U.S. Preventive Services Task Force. The art and science of incorporating cost effectiveness into evidence-based recommendations for clinical preventive services. Am J Prev Med. 2001; 20: 36-43.
6. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest. 1989; 95: 2-3.

ANEXO IV.
CRITERIOS DE LOS SINDROMES MÁS FRECUENTES

CRITERIOS DE SOSPECHA DE SÍNDOMES HEREDITARIOS DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER

INDICACIÓN DE REMITIR A VALORACIÓN EN UNA UCG

General Cancer Genetics Information. National Cancer Institute.
http://www.cancer.gov/cancertopics/prevention-genetics-causes/genetics

En un paciente (independientemente de datos de la familia)

- ❑ Múltiples tumores primarios en el mismo órgano.
- ❑ Múltiples tumores primarios en diferentes órganos.
- ❑ Cáncer bilateral en órganos pares (mama, riñón...).
- ❑ Multifocalidad en el mismo órgano.
- ❑ Diagnóstico inusualmente joven para el tipo concreto de tumor.
- ❑ Tumores de histología raras.
- ❑ Tumores en un sexo habitualmente no afecto (por ejemplo, cáncer de mama en el varón).
- ❑ Tumores asociados a otras anomalías genéticas.
- ❑ Tumores asociados a malformaciones congénitas.
- ❑ Tumores asociados a lesiones precursoras hereditarias.
- ❑ Tumores asociados a enfermedades raras.
- ❑ Tumores asociados a lesiones cutáneas relacionadas con síndromes de cáncer (por ejemplo, genodermatosis).

En la familia de un paciente

- ❑ Un familiar de primer grado con el mismo cáncer o un cáncer relacionado.
- ❑ Dos o más familiares de primer grado con tumores en el mismo órgano.
- ❑ Dos o más familiares de primer grado con tumores característicos de un determinado síndrome.
- ❑ Dos o más familiares (sin importar grado) con tumores raros.
- ❑ Tres o más familiares (sin importar grado) de al menos dos generaciones con tumores del mismo órgano o localizaciones relacionadas.

CRITERIOS DE RIESGO PARA SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA/OVARIO HEREDITARIOS

I Guía de Cáncer Hereditario de Galicia

Criterios de derivación por parte de Atención Primaria a una consulta de asesoramiento en cáncer hereditario

- ❑ Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar.
- ❑ Edad joven de diagnóstico de cáncer de mama (<50 años).
- ❑ Cáncer de mama y ovario en el mismo individuo.
- ❑ Cáncer de mama en el varón.
- ❑ Cáncer de mama bilateral si uno de los tumores diagnosticado <50 años.

Criterios para el diagnostico clínico/categorización

Familias/individuos de alto riesgo para cáncer de mama y ovario hereditarios (riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida superior al 24%)

- ❑ Tres o más familiares de primer grado afectos de cáncer de mama y/u ovario.
- ❑ Dos casos entre familiares de primer/segundo grado si cumplen al menos una de las siguientes condiciones:
  - – Dos casos de cáncer de ovario.
  - – Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario independiente de la edad.
  - – Un caso de cáncer de mama en varón y otro de mama/ovario independiente de la edad.
  - – Dos casos de cáncer de mama, ambos en menores de 50 años.
  - – Un caso de cáncer de mama bilateral y otro de mama, siendo uno menor de 50 años.
- ❑ Dos casos en familiares de primer grado si una es menor de 40 años.
- ❑ Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años.
- ❑ Cáncer de mama y ovario en una misma paciente.

- ❑ Cáncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 40 años.
- ❑ Familia/individuo con mutación deletérea identificada en *BRCA1/BRCA2/TP53 /PTEN /CDH1/STK11*.

Familias/individuos de moderado riesgo para cáncer de mama y ovario hereditarios (riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida entre un 15-24%)

- ❑ Un caso de cáncer de mama entre 31 y 50 años.
- ❑ Dos familiares de primer grado diagnosticadas de cáncer de mama a una edad entre los 51 y 59 años.
- ❑ Un caso de cáncer de mama bilateral en mayor de 40 años.
- ❑ Un caso de cáncer de ovario de estirpe epitelial o cáncer de trompa de Falopio o carcinomatosis peritoneal primaria.

Observaciones para la valoración adecuada de la historia familiar

- No se deben considerar los varones al contabilizar el grado de parentesco.
- Familiares de primer grado son madres, hijas y hermanas.
- La rama materna y paterna se deben considerar de manera independiente.
- Tener especialmente en cuenta familias no informativas. Se consideran como tales aquellas que presentan un número igual o inferior a dos mujeres por línea materna o paterna que hayan sobrevivido menos de 45 años, dado que será menos probable que se diagnostiquen casos de cáncer de mama/ovario aun existiendo una predisposición de alto riesgo[6]
- Individuos que con menos de 40 años presenten cáncer de mama de histología triple negativa también se podrían considerar –de manera individualizada– como casos de sospecha de alto riesgo[7].
- Se debe considerar en la valoración de los casos de cáncer de mama en la familia tanto las histologías de carcinomas infiltrantes de mama como los carcinomas ductales in situ.
- El cáncer de ovario es también parte del síndrome de Lynch, por lo que debería tenerse en cuenta esta posibilidad al evaluar este diagnóstico.

SÍNDROMES QUE ASOCIAN CÁNCER DE MAMA Y OTROS TUMORES

- **Síndrome de Li-Fraumeni (P53).** El cáncer de mama suele ser diagnosticado a edad temprana (menor de 26 años).

- **Síndrome de Li- Fraumeni Clásico** (Ann Int Med. 1969; 71: 747-52)
  - Sarcomas (Probandus, diagnosticado antes de los 45 años).
  - Un familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años.
  - Un familiar de primer o segundo grado con sarcoma a cualquier edad.

- **Síndrome de Li- Fraumeni Like** (Cancer Res. 1994; 54; 1298-304)
  - Probandus con: cualquier cáncer infantil o sarcoma, tumor cerebral o tumor adrenocortical antes de los 45 años.
  - Un familiar de primer o segundo grado con tumor típico a cualquier edad (tumores cerebrales, leucemias, linfomas, carcinoma laríngeo, carcinoma adrenocortical).
  - Un familiar de primer o segundo grado con cáncer antes de 60 años.

- ***Síndrome de Li-Fraumeni incompleto (E1, E2)**

Síndrome de Cowden (PTEN) (Orientativos)

- Carcinoma de mama diagnosticado a edad temprana (menor de 26 años) en familia afecta de:
- Enfermedades benignas y malignas de tiroides.
- Meningiomas.
- Leiomiomas.
- Lesiones características en la piel: queratosis palmoplantar, triquilemomas faciales.
- Hamartomas en colon.
- Enfermedades benignas de la mama.

Síndrome de Peutz-Jeghers (Orientativos)

- ❑ Lesiones pigmentarias benignas: labios, mucosa bucal, conjuntiva, área periorbitaria, dedos +.
- ❑ Carcinoma de intestino delgado, especialmente duodeno.
- ❑ Carcinoma de mama.
- ❑ Carcinoma de páncreas.
- ❑ Carcinoma gástrico.
- ❑ Tumor de los cordones sexuales.
- ❑ Melanoma.

A efectos de estudio se consideran grados de parentesco de familiares consanguíneos los siguientes:

– Primer grado: padres, hijos y hermanos.
– Segundo grado: abuelos, nietos, tíos y sobrinos.
– Tercer grado: tíos-abuelos y primos.

CRITERIOS CLÍNICOS DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Poliposis adenomatosa familiar clásica. Indicación de test genético con un criterio (The John Hopkins University Press, 1975):

- ❑ Individuo único en el que se identifiquen múltiples pólipos (>100) adenomatosos independientemente de la historia familiar.
- ❑ En menores de 20 años: más de 20 pólipos adenomatosos (acumulado) y un progenitor afecto.

Historia familiar de formas atenuadas. Al menos un criterio (Fam Cancer. 2003; 2: 43-55):

- ❑ Más de 15 pólipos adenomatosos colorectales (acumulado).
- ❑ Más de 5 pólipos adenomatosos colónicos en edad menor de 60 años e historia familiar de cáncer de colon.

PAF de herencia autosómica recesiva. Sin criterios definidos, aunque sí orientativos:

- ❑ Herencia autosómica recesiva, menor número de pólipos y aparición más tardía.
- ❑ CCR en individuos inusualmente jóvenes incluso sin pólipos.

Manifestaciones extracolónicas asociadas a PAF

- ❑ Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (58-92%).
- ❑ Hiperplasia de células fúndicas del estómago (20-56%).
- ❑ Pólipos hiperplásicos (8-44%).
- ❑ Adenomas/pólipos gástricos (2-13%).
- ❑ Pólipos adenomatosos duodenales principalmente en la 2º y 3ª porción (24-100%).
- ❑ Adenomas periampulares, adenocarcinomas duodenales (4-12%) y periampulares (<1%) y sus complicaciones: pancreatitis, etc.

- Osteomas mandibulares y craneales (14-93%).
- Quistes epidermoides y fibromas (50%).
- Tumores desmoides principalmente en pared abdominal, múltiples o recidivantes (4-15%).
- Coexistencia de otros tumores en la familia: tumores hepatobiliares (<1%), carcinoma papilar de tiroides (2%), adenocarcinoma gástrico (<1%), adenocarcinoma de páncreas (2%), tumores del sistema nervioso central (<1%).
- Anomalías dentales como dientes supernumerarios.
- Hepatoblastoma en infancia (1,6%) o meduloblastoma.

Variantes de PAF clínica

Clásica

Múltiples pólipos adenomatosos en el colon (>100), que suelen aparecer en la segunda década de la vida, aunque también es posible en los primeros años. Distribución por todo el colon.

Atenuada

Menor número de pólipos (< 100), aparición más tardía (tercera o cuarta década) y localización más proximal (predominio en colon derecho).

Síndrome de Gardner

Se asocian manifestaciones extracolónicas: osteomas, tumores desmoides, quistes epidérmicos o anomalías dentales.

Síndrome de Turcot

Se asocian tumores del sistema nervioso central.
Puede ser debido a mutaciones de los genes reparadores de CCHNP en lugar del gen *APC.*

PAF de herencia autosómica recesiva

Asociada a mutaciones del gen *MYH.*

CÁNCER COLORECTAL NO POLIPÓSICO: CRITERIOS CLÍNICOS

1. CRITERIOS DE ÁMSTERDAM I (Dis Colon Rectum. 1991; 34: 424-5): al menos tres familiares afectados de CCR en un árbol de tres generaciones.

- ❑ Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
- ❑ Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.
- ❑ Al menos uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años.
- ❑ Excluir poliposis adenomatosa familiar.

2. CRITERIOS DE ÁMSTERDAM II (Gastroenterology. 1999; 116: 1453-6): Al menos tres familiares afectados de cánceres relacionados con el síndrome de CCRNP.

Tumores:

- ❑ Colorrectal.
- ❑ Endometrio.
- ❑ Gástrico.
- ❑ Ovario.
- ❑ Páncreas.
- ❑ Uréter o pelvis renal.
- ❑ Cerebral.
- ❑ Intestino delgado.
- ❑ Vía biliar.
- ❑ Adenoma/adenocarcinomas sebáceos/ queratoacantomas (síndrome de Muir Torre).

Criterios:

- ❑ Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
- ❑ Al menos afectadas dos generaciones sucesivas.
- ❑ Al menos uno de los afectados ha sido diagnosticado por debajo de los 50 años.
- ❑ Excluida poliposis adenomatosa familiar.
- ❑ Tumores confirmados histológicamente.

3. CRITERIOS DE BETHESDA (J Natl Cancer Inst. 2004 (rev.); 96: 261-8)

- ❑ Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años de edad.

- ❑ Individuos con dos o más tumores sincrónicos o metacrónicos colorectales o del síndrome CCRNP independientemente de la edad.
- ❑ CCR con histología MSI-H diagnosticado antes de los 60 años:
  – infiltrado linfocitario en el tumor
  – reacción linfocítica similar a la enfermedad de Crohn
  – mucinoso o células en anillo de sello
  – patrón de crecimiento medular
- ❑ CCR y un pariente de primer grado diagnosticado de CCR o tumor asociado, diagnosticados ambos antes de los 50 años.
- ❑ CCR y al menos dos parientes de primer o segundo grado diagnosticados de CCR o tumor asociado, independientemente de la edad.

INDICACIONES (Algoritmos)

Remitir a una unidad de consejo genético

- ❑ Individuo afecto de CCR y criterios de Bethesda+.
- ❑ Individuo de familia en la que se cumplen criterios de Ámsterdam.

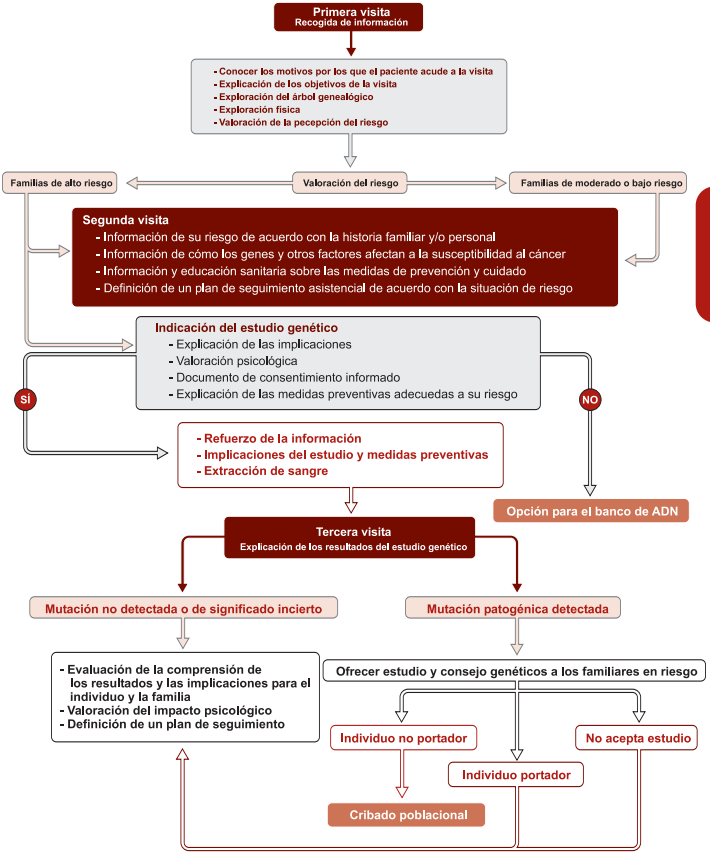
Inmunohistoquímica para expresión de proteínas reparadoras (INQ) o inestabilidad de microsatélites (IMS)

- ❑ Individuos que cumplan al menos un criterio de Bethesda.
- ❑ Preferible forma de iniciar el estudio si criterios de Ámsterdam+.

ANÁLISIS GENÉTICO

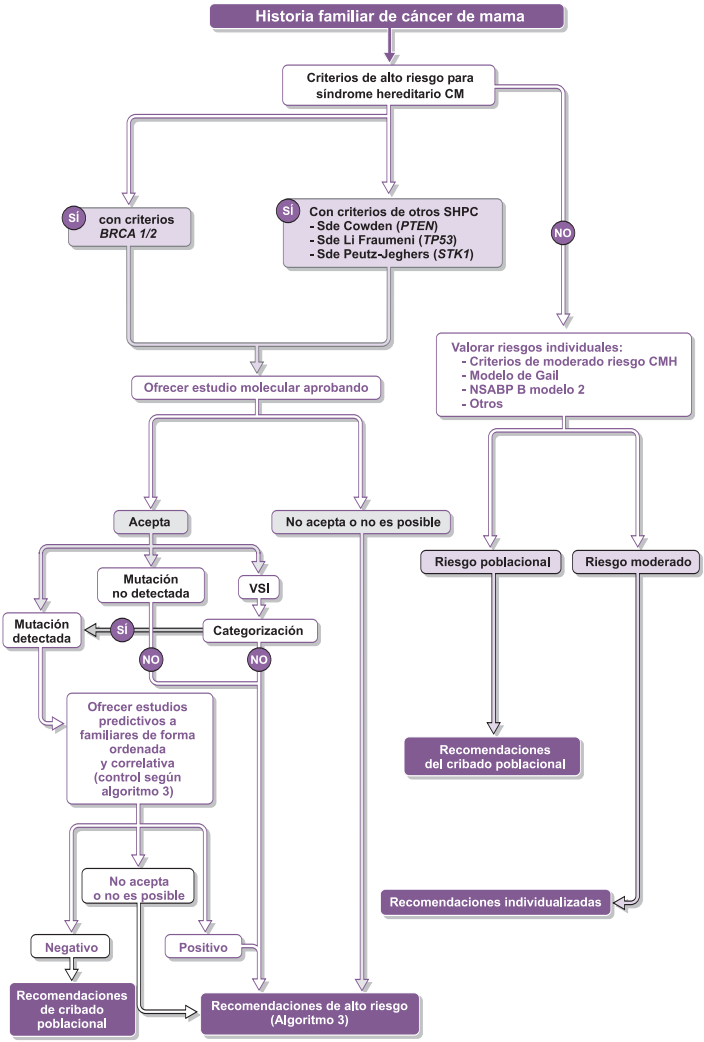
- ❑ La pérdida de expresión de proteínas reparadoras sirve como guía para iniciar el estudio.
- ❑ Si la IMS es estable y la IHQ conservada: no se realizan estudios moleculares adicionales.
- ❑ Si hay inestabilidad y no hay alteraciones o no está disponible la IHQ: analizar *MLH1 y MSH2*.
- ❑ Si se dan Criterios de Ámsterdam+ y no hay disponible IMS ni IHQ: analizar *MLH1 y MSH2*.
- ❑ Si hay resultado negativo, valorar estudio de *MSH6 o PMS2*.

ANEXO V.
ALGORITMOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INCLUIDOS EN LA GUÍA

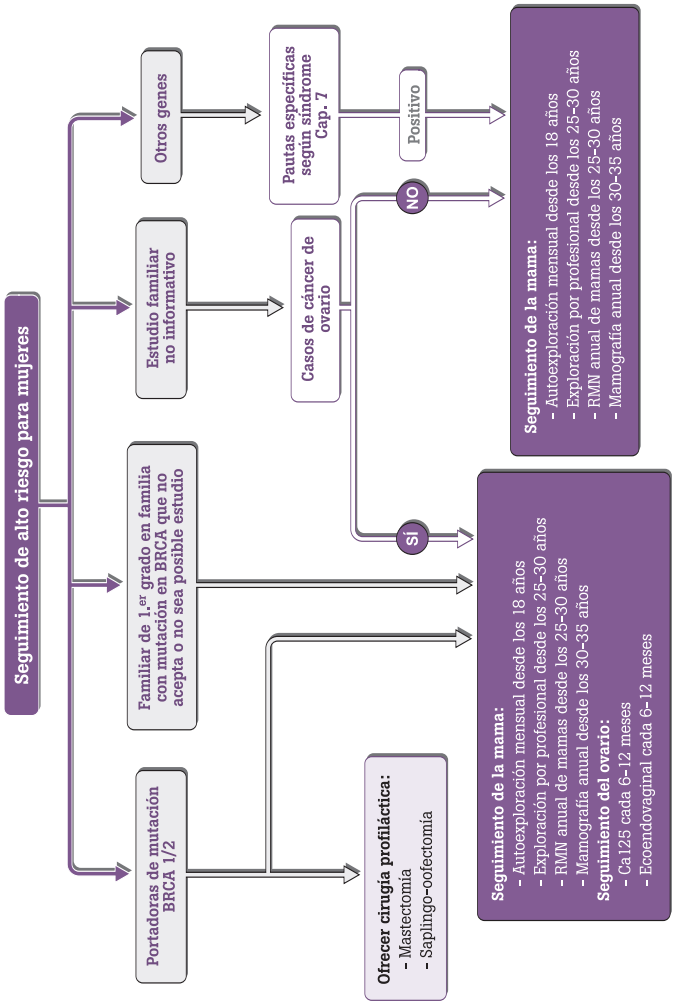


Adaptación de: OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario, junio 2006. www.aatrm.net

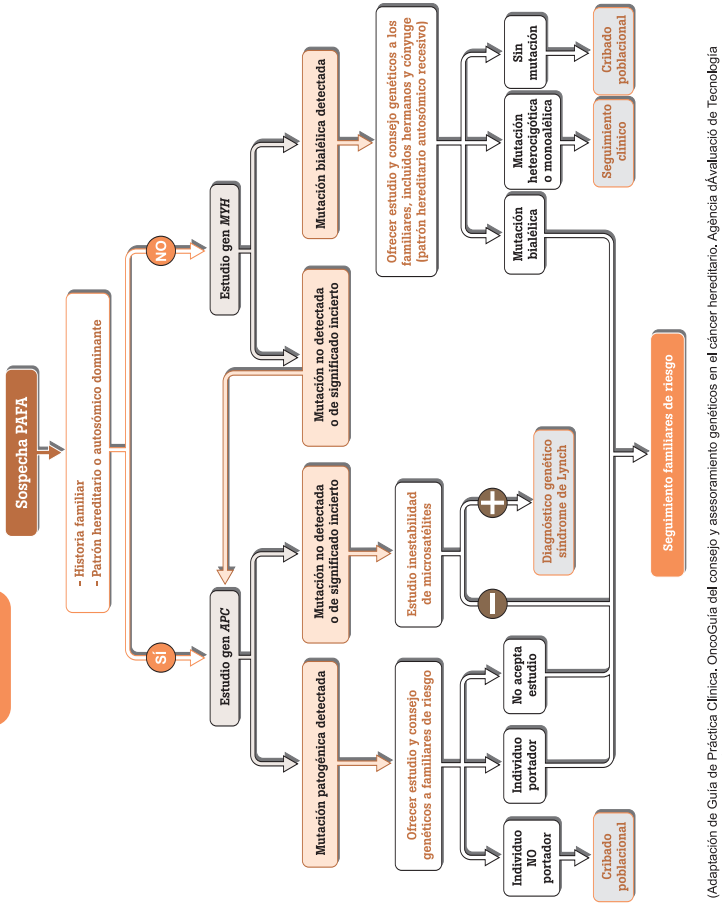
Algoritmo 1. Organigrama de consultas y sus contenidos.



Algoritmo 2. Diagnóstico para cáncer de mama y ovario hereditarios.

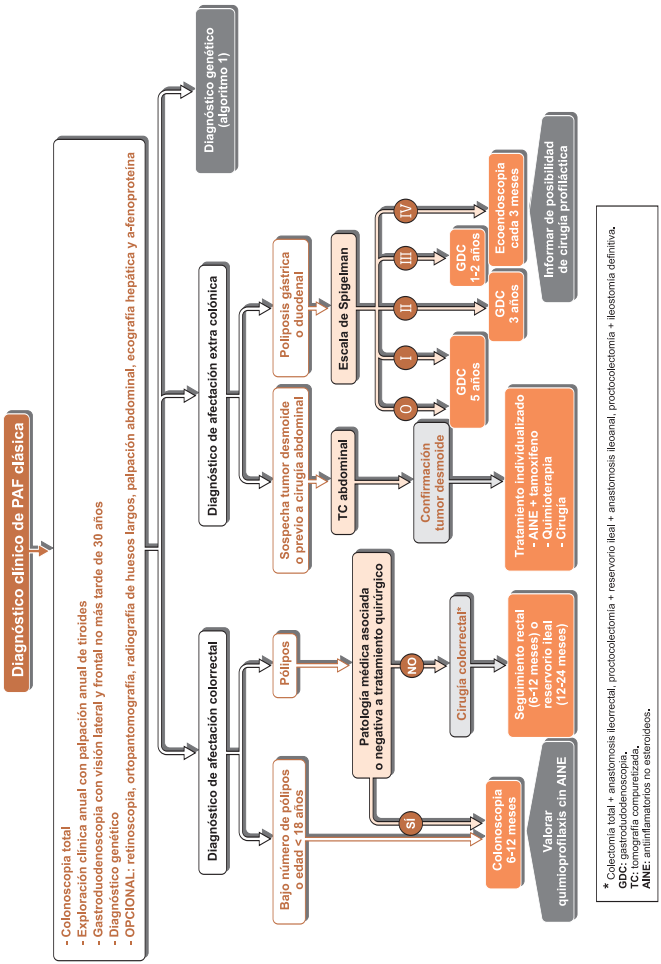


Algoritmo 3. Seguimiento para cáncer de mama y ovario hereditarios.

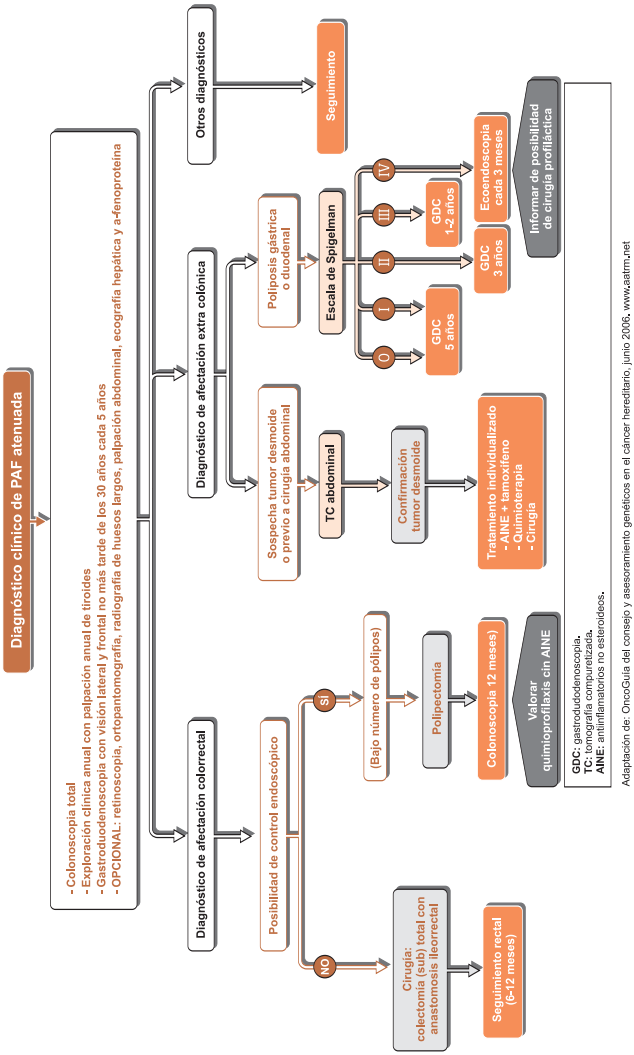


(Adaptación de Guía de Práctica Clínica, OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Agència dÁvaluació de Tecnologia i Recerca Mèdique, 2006)

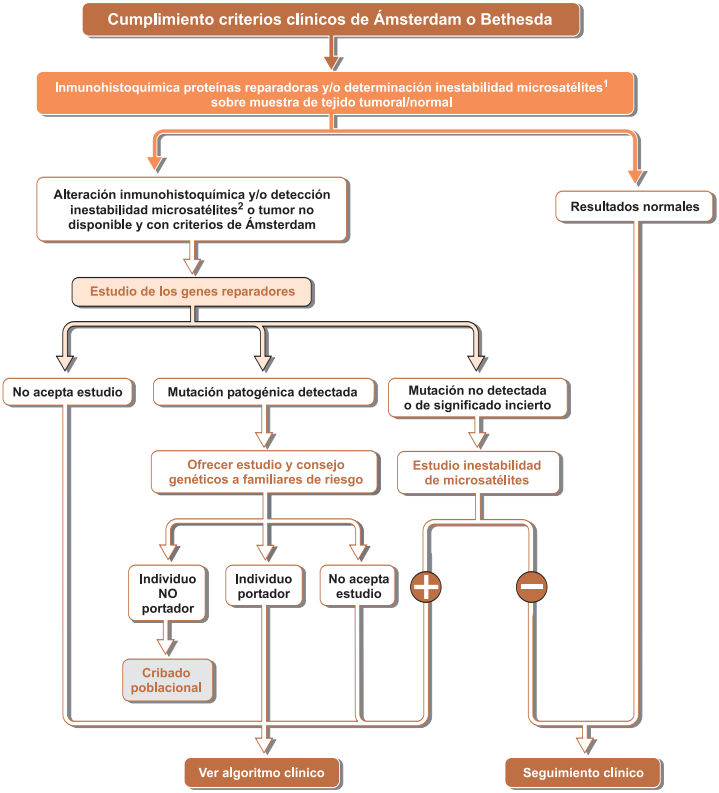
Algoritmo 4. Diagnóstico genético de la poliposis adenomatosa familiar atenuada.



Algoritmo 5. Seguimiento de Poliposis Adenomatosa Familiar Clásica.



Algoritmo 6. Seguimiento de Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada.

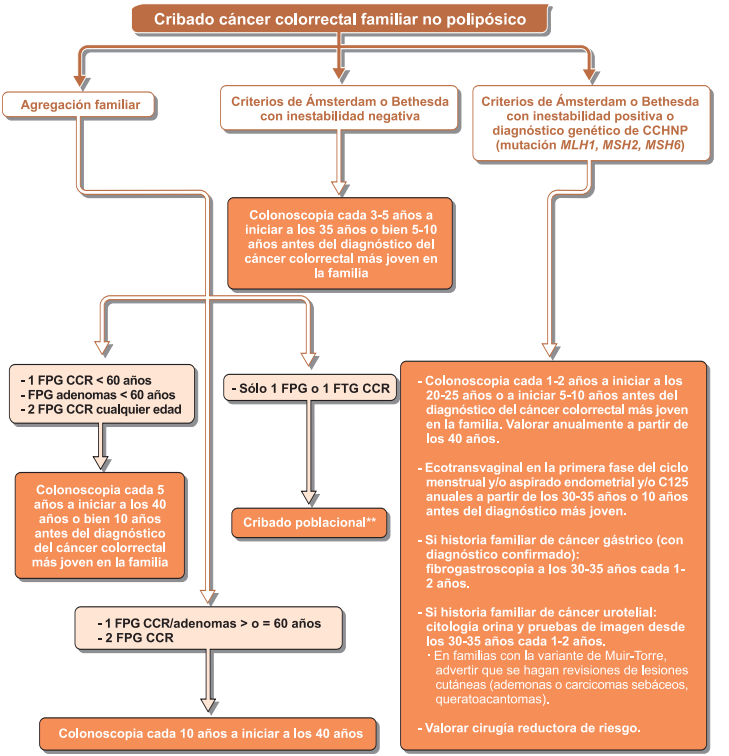


[1] Realizar ambas pruebas en los casos siguientes:
- Familia con criterios de Ámsterdam e inestabilidad de microsatélites negativa.
- Cuando se ha realizado en primer lugar inmunihistoquímica y el resultado es normal, hacer la detección de inestabilidad de microsatélites.
- Cuando el resultado de la detección de inestabilidad de microsatélites o de la inmunohistoquímica no es concluyente.

[2] Si la IMS es negativa o se pierde la expresión de MLH1 se descartará la hipermetilación de MLH1 mediante análisis de la mutación
somática p.V600E de BRAF.

(Adaptación de Guía de Práctica Clínica. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Agència dÁvaluació de Tecnología i Recerca Mèdiques. 2006)

Algoritmo 7. Diagnóstico genético del síndrome de Lynch.



* Actualmente no hay datos en nuestro país sobre la penetrancia de mutaciones de *MSH6* para modificar el cribado en portadores de mutaciones en éste gen.
** Inicio a los 50 años, con test de sangre oculta en heces cada 1 o 2 años y/o sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años.
CCR: cáncer colorrectal.
CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico.
FPG: familiar de primer grado.
FSG: familiar de segundo grado.
FTG: familiar de tercer grado.

(Adaptación de: OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario, junio 2006. www.aatrm.net

Algoritmo 8. Seguimiento en cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

Sociedad Oncológica de Galicia SOG