

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN
CÁNCER HEREDITARIO DE LA
COMUNITAT VALENCIANA**

TERCERA EDICIÓN

**SERVICIO DE PROMOCIÓN DE LA SALUD Y PREVENCIÓN EN
EL ENTORNO SANITARIO
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA
GENERALITAT, 2017**

Presentación

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

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

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

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

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

Ana María García García
Directora General de Salud Pública

Contenido

Autoría y colaboraciones	7
Introducción.....	9
Alcance y objetivos	10
Metodología.....	11
Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario de la Comunitat Valenciana	28
Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario	41
Cáncer de colon hereditario no polipósico (síndrome de Lynch).....	62
Poliposis adenomatosa de colon familiar	79
Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y carcinoma medular de tiroides.....	95
Síndrome de Von Hippel-Lindau	101
Síndrome de retinoblastoma hereditario.....	106
Síndrome de Cowden	113
Síndrome de Peutz-Jeghers.....	125
Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1	135
Síndrome feocromocitoma/paraganglioma hereditario	145
Evaluación psicológica del paciente y los familiares	154
Metodología de los laboratorios	166
Anexo 1. Aspectos legales y éticos	176
Anexo 2. El consentimiento informado.....	180
Anexo 3. Sectorización.....	195
Anexo 4. Manual de calidad de los laboratorios de genética molecular	199
Anexo 5. Circuito de atención preferente para el estudio de los genes <i>BRCA1/2</i>	208
Anexo 6. Procedimiento para la interpretación del estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras.....	210
Anexo 7. Biobanco	216
Anexo 8. Declaración de intereses	222
Anexo 9. Orden de 5 de junio de 2015 de la Conselleria de Sanitat	224

Tablas

Tabla 1. Predicción del riesgo de cáncer de mama y ovario en portadores de mutación <i>BRCA1/2</i> no afectos de cáncer.....	46
Tabla 2. Riesgo acumulado a 70 años de CCR según gen mutado	66
Tabla 3. Riesgo acumulado a los 70 años de cáncer extracolónico.....	66
Tabla 4. Criterios diagnósticos de la PAF clásica y atenuada.....	80
Tabla 5. Protocolos de vigilancia en familias con PAF clásica y atenuada.....	86
Tabla 6. Clasificación de Spigelman de pólipos duodenales en PAF	86
Tabla 7. Estadio de Spigelman	87
Tabla 8. Seguimiento en pacientes con feocromocitoma	97
Tabla 9. Seguimiento en pacientes con hiperparatiroidismo.....	97
Tabla 10. Edades de valoración de la tiroidectomía profiláctica según la mutación detectada.	97
Tabla 11. Criterios clínicos del síndrome de Cowden.....	115
Tabla 12. Medidas de seguimiento en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers.....	130
Tabla 13. Riesgo de tumores en portadores de mutación <i>MEN1</i>	137
Tabla 14. Riesgo de aparición de tumor/es según gen y penetrancia	147
Tabla 15. Riesgo de tumores en portadores de mutación	148
Tabla 16. Problemas psicológicos asociados al cáncer hereditario	155
Tabla 17. Resultados obtenidos mediante la intervención psicoeducativa.....	159
Tabla 18. Métodos utilizados en la psicoterapia relacional.....	159
Tabla 19. Resultados obtenidos mediante la psicoterapia cognitivo conductual	160
Tabla 20. Genes, localización cromosómica, estructura y secuencias de referencia....	166
Tabla 21. Bases de datos de consulta	170
Tabla 22. Sectorización de las UCGC	195
Tabla 23. Sectorización de laboratorios que realizan análisis genéticos.....	196
Tabla 24. Servicios de anatomía patológica y/o laboratorios de biología molecular de referencia	197
Tabla 25. Aspectos técnicos del manual de calidad	201

Algoritmos

Algoritmo 1. Circuito asistencial en las UCGC	38
Algoritmo 2. Diagnóstico genético y seguimiento del síndrome CMOH	54
Algoritmo 3. Estrategia de estudio genético de síndrome de Lynch en pacientes con cáncer colorrectal o de endometrio diagnosticado antes de los 70 años	71
Algoritmo 4. Estrategia de estudio genético de síndrome de Lynch en pacientes que cumplen criterios de Bethesda.....	72
Algoritmo 5. Diagnóstico genético y seguimiento de la poliposis adenomatosa de colon familiar	90
Algoritmo 6. Toma de decisiones en casos índice y familiares: evaluación psicológica	161

Figuras

Figura 1. Algoritmo del estudio de las mutaciones en los genes predisponentes al síndrome de cáncer CMOH	44
Figura 2. Criterios diagnósticos de Giardiello et al, síndrome de Peutz-Jeghers	126
Figura 3. Algoritmo de toma de decisiones para el estudio genético del caso índice de los síndromes de FEO/PGL	150
Figura 4. Sistema de mejora de la calidad	200

Autoría y colaboraciones

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

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

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

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

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

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

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

Diana Carolina Chaparro Barrios. Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat.

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

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

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

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

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

Araceli Málaga López. Médica especialista en Medicina Intensiva. Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat.

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

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

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

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

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

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

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

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

Coordinación

Diana Carolina Chaparro Barrios. Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat.

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

Araceli Málaga López. Médica especialista en Medicina Intensiva. Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat.

Dolores Salas Trejo. Médica Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Jefa del Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat.

Colaboración Experta. Revisión Externa

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

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

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

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

Instituto médico Valenciano.

Otras colaboraciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Introducción

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

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

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

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

Alcance y objetivos

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

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

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

Metodología

La metodología empleada se ha basado en el manual metodológico *Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico*¹. Ante la identificación de nuevas evidencias consideradas importantes, el grupo elaborador de las anteriores ediciones de esta oncoguía ha decidido hacer una actualización parcial de la misma, ya que debían modificarse algunas recomendaciones e incluir áreas nuevas relevantes.

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

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

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

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

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

Cáncer de mama y ovario hereditario

Métodos de búsqueda	Términos de búsqueda	Fuentes o bases de búsqueda	Rangos de fechas	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Bases de datos electrónicas	<ul style="list-style-type: none"> -Hereditary breast cancer syndrome -High familial risk breast cancer -BRCA mutation Carriers -NGS multipanel -Clinical Management -Surveillance -Screenig -RNM breast cancer -Prevention; prophylaxis -Chemoprevention; tamoxifen, raloxifen, aromatase inhibitors -Risk reducing mastectomy -Risk reducing salpingo-oophorectomy 	<p>PubMed PubMed central</p>	2009-2017	<p>clinical study clinical trial systematic review</p>	Cases description
Bases de datos de revisiones sistemáticas	Hereditary breast and ovarian cancer syndrome	<p>Breast cancer information core (BIC): http://research.nhgri.nih.gov/bic/ ClinVar: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/</p>	2017	systematic review	none
Otras guías clínicas	Breast and ovarian cancer syndrome	<p>American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mamoghapy. CA Cancer J Clin 2007;57(2):75-79</p> <p>Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al: Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 46:1296-316, 2010</p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Genetic/Familial High-Risk assessment: Breast and</p>	Hasta 2017	guidelines	none

		<p>Ovarian. Version 2.2017. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf SEOM: Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. http://www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/recommendations, 2014</p>			
Otros	Breast and ovarian cancer syndrome	<p>EMQN: http://www.emqn.org/emqn/: Best practice Cancer Genetics from Cancer.gov: http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics_causes/genetics</p>	2017	review	none

Cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch I y II

Métodos de búsqueda	Términos de búsqueda	Fuentes o bases de búsqueda	Rangos de fechas	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Bases de datos electrónicas	-Lynch syndrome genetics -Microsatellite instability -DNA mismatch repair deficiencias -Promoter hypermethylation -Genetic testing -Hereditary colorectal cancer -Diagnosis and clinical management Lynch Syndrome - Surveillance Lynch Syndrome -Prophylactic or Risk-reducing hysterectomy- salpingo-oophorectomy - Chemoprevention; aspirin	PubMed Central PubMed	2010-2017	clinical study clinical trial systematic review	Cases description
Bases de datos de revisiones sistemáticas	-Genetic Counselling -Lynch syndrome	COCHRANE	2017	systematic review	none
Otras guías clínicas	Lynch syndrome	National Guidelines Clearinghouse. National Comprehensive Cancer Network: Genetic/Familial High -Risk Assessment Colorectal v.2.2016 ESMO guidelines	2017	guidelines	none
Otros	Lynch syndrome	EMQN: http://www.emqn.org/emqn/ : Best practice OMIM: Online Medelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>EPCAM</i> GeneReviews http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/Lynch Syndrome. Last Update: May 22, 2014 Fecha consulta 20/01/2017	2017	review	none

Poliposis adenomatosa familiar

Métodos de búsqueda	Términos de búsqueda	Fuentes o bases de búsqueda	Rangos de fechas	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Bases de datos electrónicas	Familial adenomatous polyposis humans and genetics	PubMed	2010-2017	clinical study clinical trial systematic review	Cases description
Otros	Familial adenomatous polyposis	EMQN: http://www.emqn.org/emqn/ : Best practice Cáncer Genetics from Cancer.gov: http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics_causes/genetics Fecha consulta 14/04/2015	2017	review	none

Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y carcinoma medular de tiroides

Métodos de búsqueda	Términos de búsqueda	Fuentes o bases de búsqueda	Rangos de fechas	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Bases de datos electrónicas	Multiple endocrine neoplasia type 2 humans Review	PubMed	2012-2017	clinical study clinical trial systematic review	Cases description
Otras guías clínicas	Multiple endocrine neoplasia type 2	Guías ATA	2015	guidelines	none
Otros	Multiple endocrine neoplasia type 2	EMQN: http://www.emqn.org/emqn/ : Best practice Cáncer Genetics from Cancer.gov: http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics_causes/genetics Fecha consulta 14/04/2015	Hasta 2017	review	none

Síndrome de Von Hippel-Lindau

Métodos de búsqueda	Términos de búsqueda	Fuentes o bases de búsqueda	Rangos de fechas	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Bases de datos electrónicas	-Von Hippel Lindau disease -Von Hippel Lindau syndrome Review	PubMed	2010-2017	clinical study clinical trial systematic review	Cases description
Otros	Von Hippel Lindau syndrome	EMQN: http://www.emqn.org/emqn/ : Best practice Cáncer Genetics from Cancer.gov: http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics-causes/genetics Fecha consulta 14/04/2015 Enfermedad de Von Hippel Lindau: http://vhl.org	2017	review	none

Síndrome de retinoblastoma hereditario

Métodos de búsqueda	Términos de búsqueda	Fuentes o bases de búsqueda	Rangos de fechas	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Bases de datos electrónicas	-Retinoblastoma Humans Review -Genetics and treatment	PubMed	2012-2017	clinical study clinical trial systematic review	Cases description
Otras guías clínicas	Retinoblastoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version.Authors	PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US);2002- 2016 Nov 30.	2017	guidelines	none
Otros	Retinoblastoma	EMQN: http://www.emqn.org/emqn/ : Best practice Cáncer Genetics from Cancer.gov: http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics_causes/genetics Fecha consulta 14/04/2015	2017	review	none

Síndrome de Cowden

Métodos de búsqueda	Términos de búsqueda	Fuentes o bases de búsqueda	Rangos de fechas	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Bases de datos electrónicas	<ul style="list-style-type: none"> -Hamartoma Syndrome -Diagnostic criteria -Cowden Syndrome -Cowden Syndrome clinical management -Cowden Syndrome manifestations -PTEN mutation carriers -Cowden Syndrome -PTEN mutations -Surveillance; screening -Prevention; prophylaxis -Chemoprevention; mTOR -Prophylactic or Risk-reducing mastectomy 	PubMed	2011-2016	clinical study clinical trial systematic review	Cases description
Búsqueda manual en revistas	PTEN hamartoma tumour Syndrome	Genereviews	2016	clinical study clinical trial	None
Otras guías clínicas	Cowden Syndrome guidelines	Guía clínica sobre cancer en Síndromes Genéticos Polimalformativos Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Guidelines. Version 2.2016 Cancer Genetics from Cancer.gov: http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics_causes/genetics	2016	guidelines	None
Otros	Cowden Syndrome	Cáncer Genetics from Cancer.gov: http://www.cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics_causes/genetics Genetic Consultation and Counseling: The Process: http://www.kumc.edu/gec/prof/genecoun.html PTEN hamartoma tumor syndrome, including Cowden syndrome. www.uptodate.com	2016	review	none

Síndrome de Peutz-Jeghers

Métodos de búsqueda	Términos de búsqueda	Fuentes o bases de búsqueda	Rangos de fechas	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Bases de datos electrónicas	<ul style="list-style-type: none"> - Peutz-Jeghers Syndrome - PJ Syndrome clinical management - PJ Syndrome manifestations - STK11 mutation carriers - PJ Syndrome - STK11 mutations - Surveillance; screening 	PubMed	2011-2016	clinical study clinical trial systematic review	Cases description
Búsqueda manual en revistas	PJ hamartoma tumour Syndrome	Genereviews	2016	clinical study clinical trial	None
Otras guías clínicas	PJ Syndrome guidelines	Genetic/Familial High-Risk Assessment. NCCN Guidelines. Version 2.2016 (VER)	2016	guidelines	None
Otros	PJ Syndrome	Peutz-Jeghers Syndrome, www.uptodate.com www.dana-farber.org/cancer/genetics National Guidelines Clearinghouse, https://www.guideline.gov/ <i>Genetics Home Reference, https://ghr.nlm.nih.gov/</i>	2016	review	none

Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Métodos de búsqueda	Términos de búsqueda	Fuentes o bases de búsqueda	Rangos de fechas	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Bases de datos electrónicas	-Multiple endocrine neoplasia type 1 genetic testing -Diagnosis and clinical management Surveillance	PubMed Central PubMed	2010-2017	clinical study clinical trial systematic review guidelines	Cases description
Bases de datos de revisiones sistemáticas	Multiple endocrine neoplasia type 1	COCHRANE DARE	2017	systematic review	none
Otras guías clínicas	Multiple endocrine neoplasia type 1	National Guidelines Clearinghouse National Comprehensive Cancer Network	2017	guidelines	none
Otros	-Multiple endocrine neoplasia type 1 genetic testing -Diagnosis and clinical management Surveillance	EMQN: http://www.emqn.org/emqn/ : Best practice OMIM: Online Medelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) GeneReviews: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/	2017	review	none

Síndrome de feocromocitoma/paraganglioma hereditario

Métodos de búsqueda	Términos de búsqueda	Fuentes o bases de búsqueda	Rangos de fechas	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Bases de datos electrónicas	-Pheochromocytoma/ paraganglioma genetics -Pheochromocytoma/ paraganglioma hereditary syndromes -Surveillance Ph/Pg -Surgery Ph/Pg	PubMed Central PubMed	2010-2017	clinical study clinical trial systematic review guidelines	Cases description
Bases de datos de revisiones sistemáticas	Genetic Counselling Pheochromocytoma/ paraganglioma	COCHRANE	2017	systematic review	none
Otras guías clínicas	Pheochromocytoma/ paraganglioma hereditary syndromes	National Guidelines Clearinghouse National Comprehensive Cancer Network	2017	guidelines	none
Otros	Pheochromocytoma/ paraganglioma hereditary syndromes	EMQN: http://www.emqn.org/emqn/ : Best practice OMIM: Online Medelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) GeneReviews: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/	2017	review	none

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

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

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

Los niveles de evidencia y grados de recomendación siguiendo las directrices del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para los diferentes tipos de estudios se muestran en las tablas que se describen a continuación:

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones

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

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

Estudios de diagnóstico

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas
	1 b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico
	1 c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico.
B	2 a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudios exploratorios que, a través de p. e. una regresión logística, determinan qué factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas.
	3 b	Comparación cegada u objetiva de un espectro una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio.
C	4	Los estándares de referencia no son objetivables, cegados o independientes Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes. El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido con pacientes diagnosticados de otra condición.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales

Estudios de historia natural y pronóstico

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

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

Análisis económico y análisis de decisiones

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

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

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

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

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

Referencias bibliográficas

1. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2007/02-01.

Programa de Consejo Genético en Cáncer Hereditario de la Comunitat Valenciana

1. Introducción

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

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

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

En el año 2005 se puso en marcha el Programa de consejo genético en cáncer de la Comunitat Valenciana y está regulado mediante la **Orden de 5 de junio de 2015 de la Conselleria de Sanitat**, y que se describe en el anexo 9.

Este programa ha obtenido el reconocimiento de *Buena Práctica del Sistema Nacional de Salud en la Estrategia en Cáncer*, otorgado por el Pleno del Consejo Interterritorial con fecha de 16 de marzo de 2016.

2. Características de la información genética

El conflicto entre la esperanza de reducir la mortalidad mediante las pruebas genéticas y las incertidumbres de éstas, plantea decisiones muy difíciles para cualquier persona cuyos antecedentes familiares sugieran un riesgo elevado de cáncer. Por esta razón, el consejo genético debe desarrollarse en el contexto de un programa organizado a través de un equipo multidisciplinar, con garantía de accesibilidad, equidad y continuidad asistencial, que permita su evaluación a corto, medio y largo plazo de los beneficios en salud y analizar el balance entre beneficios y efectos adversos.

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

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

3. Objetivo

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

Los *objetivos específicos* son:

- Identificar individuos y familias con predisposición hereditaria a cáncer.
- Detectar mutaciones patógenas relacionadas con los síndromes en donde existe una prueba diagnóstica capaz de detectar esas mutaciones y además sea posible mejorar el pronóstico de esas personas y familias.

- Ofrecer alternativas de seguimiento o tratamiento para las personas con riesgo incrementado de padecer cáncer.
- Proporcionar apoyo psicológico en los diferentes momentos del proceso.

4. Tipos de cáncer hereditario

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

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

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

5. Organización del programa de consejo genético en cáncer

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

5.1. Grupo de asesoramiento en cáncer hereditario

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

1. Definir las líneas generales en cuanto a objetivos y metodología en el marco del Plan Oncológico y aprobar sus eventuales modificaciones, con objeto de garantizar un

funcionamiento homogéneo de las unidades, que asegure la equidad y la comparabilidad entre ellas.

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

5.2. Unidades de Consejo Genético

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

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

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

Alicante:

- UCGC Hospital General Universitario de Elche

Castellón:

- UCGC Hospital Provincial de Castellón

Valencia:

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

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

5.3.Laboratorios

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

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

5.4.Biobancos oncológicos

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica define en el artículo 3d, los biobancos como establecimiento público o privado sin ánimo de lucro que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino⁵.

Para garantizar la disponibilidad de muestras biológicas de origen humano en condiciones idóneas para desarrollar los análisis genéticos, se ha promovido el desarrollo de biobancos oncológicos hospitalarios integrados en red, con un sistema de gestión común y que cumplen con los requerimientos normativos en esta materia.

Existe una colección asociada específicamente al Programa de Consejo Genético en Cáncer de la Comunitat Valenciana. Las muestras de la colección proceden de excedentes de procesos diagnósticos o terapéuticos del conjunto de tipos de cáncer hereditario en los que se ofrece consejo genético.

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

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

5.5. Organización por niveles asistenciales

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

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

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

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

5.6. Proceso del consejo genético: circuito asistencial

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

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

Todo este proceso se lleva a cabo en varias fases:

5.6.1. Primera fase

En la consulta de la Unidad de Consejo Genético

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

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

5.6.2. Segunda fase

En la consulta de la Unidad de Consejo Genético

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

1. Familias de bajo riesgo (riesgo equivalente al de la población general): reciben información de las medidas de prevención recomendadas con carácter general.
2. Familias de alto riesgo, pero no se identifica un síndrome hereditario definido con esta agregación familiar. Se les invita a participar en el banco de ADN, para poder analizarlo cuando se produzcan futuros avances científicos y para lo cual deberán firmar un consentimiento informado. Se les facilita apoyo psicológico. Se les proporciona información de las medidas de prevención recomendadas a la población general para aquellos tumores no relacionados con su historia familiar y de las individualizadas según su historia familiar de cáncer.
3. Familias de alto riesgo para un síndrome hereditario definido, en el que es posible reconocer el gen responsable. En una sesión informativa se explican conceptos básicos de genética, los riesgos, beneficios y limitaciones de la determinación genética y el significado de los resultados “positivo” y “negativo”. Tras esta sesión se ofrece la realización del estudio genético:
 - Cuando decidan no realizar el estudio genético se les ofrece conocer una estimación aproximada de su riesgo y se les proporciona información sobre medidas de prevención específicas del síndrome que se sospecha.
 - Cuando acepten el estudio genético, éste se inicia en un laboratorio de biología molecular especializado. Es deseable comenzar el estudio genético con el miembro de la familia que tenga mayor probabilidad de ser portador (será el caso índice o primer sujeto estudiado en la familia). En ocasiones el estudio genético puede prolongarse varios meses debido a la complejidad de la técnica. La realización de este estudio conlleva la firma de un consentimiento informado específico para las pruebas genéticas que se le van a realizar. En el mismo acto se le ofrecerá un consentimiento informado para almacenar las muestras biológicas excedentes del estudio genético en un biobanco acreditado para un posible uso de la muestra para investigación.

5.6.3. Tercera fase

Estudio genético - Indicaciones:

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

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

Resultados de los estudios genéticos:

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

Informe de resultados del análisis genético del caso índice:

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

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

Estudio familiar

En el caso de que se detecte una mutación patogénica en el sujeto índice, es aconsejable realizar el estudio de portadores de la mutación en los familiares de primer grado, particularmente descendientes y en algunos casos también familiares de segundo grado. Los familiares en los que se detecte la mutación tendrán un riesgo de padecer cáncer superior a la población general y estimada en función del gen y la edad, y aquéllos en los que no se detecte la mutación conocida se pueden considerar como verdaderos negativos y con un riesgo de cáncer similar al de la población general⁶.

5.6.4. Cuarta fase

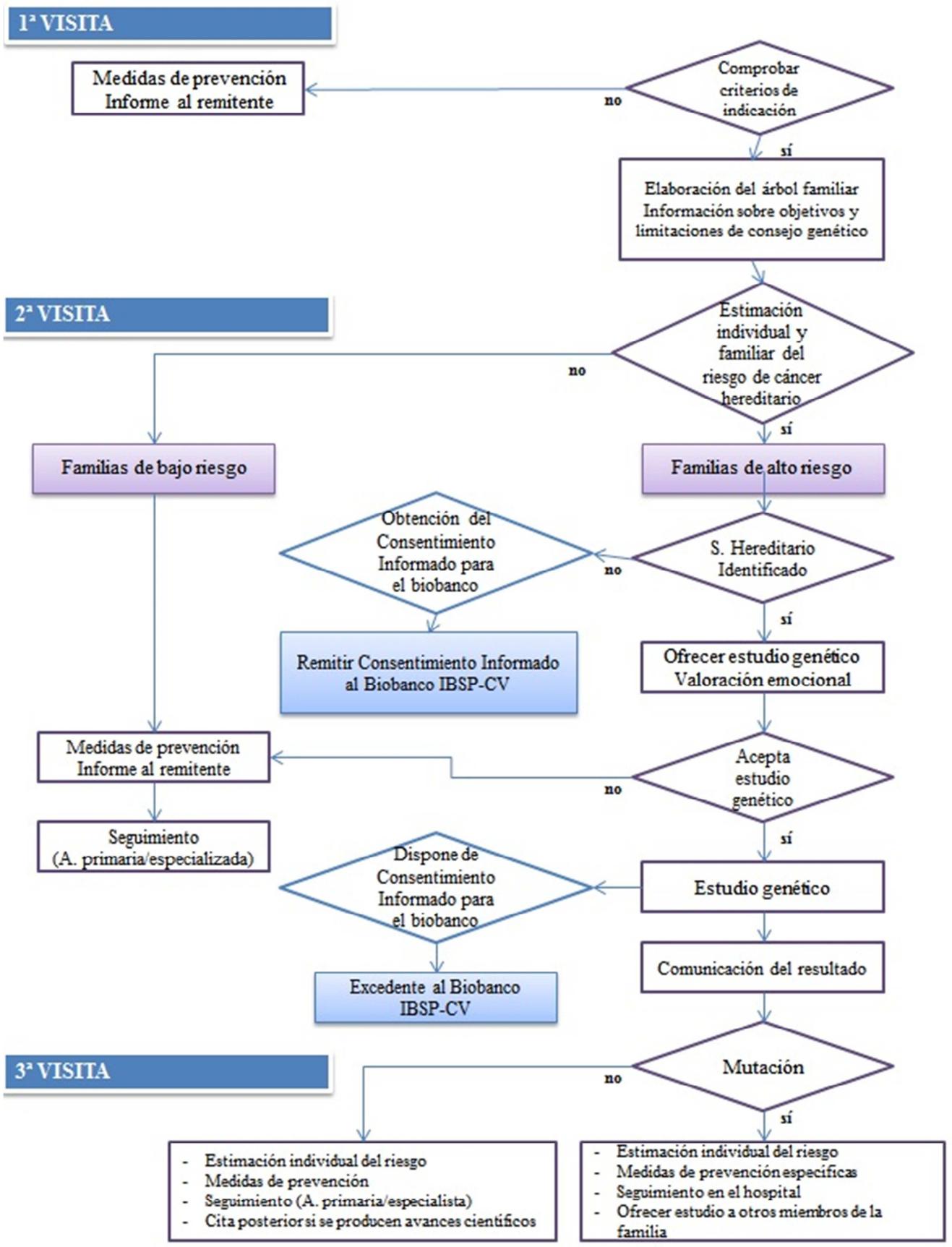
En la consulta de consejo genético

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

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

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

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



Algoritmo 1. Circuito asistencial en las UCGC

Referencias bibliográficas

1. Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing” (<http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>).
2. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 53. Madrid. Diciembre del 2007.
3. EuroGenTest NoE: Proyecto de la Comisión Europea (2005-2010) para armonizar los estudios genéticos. (<http://www.eurogentest.org>).
4. European Molecular Genetics Network (EMQN) [Mueller C, Haworth A. Draft best practice guidelines for molecular analysis of hereditary breast and ovarian cancer. Amsterdam 2000 (Contract no. SMT4-CT98-7515).
5. Ley 14/2007, de 3 de julio, sobre Investigación Biomédica.
6. Dawson SJ, Price MA, Jenkins MA, McKinley JM, Butow PN, McLachlan SA, Lindeman GJ, Weideman P, Friedlander ML, Hopper JL, Phillips KA. Cancer Risk Management Practices of Noncarriers Within BRCA1/2 Mutation-Positive Families in the Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research Into Familial Breast Cancer. JCO 2007; 26: 1-8.

Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

Preguntas a responder:

- ¿Existen recomendaciones sobre las modificaciones del estilo de vida y el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1/2?
- ¿Cuál es el seguimiento aconsejado en mujeres con mutación BRCA1/2?
- ¿Cuál es el seguimiento aconsejado en hombres portadores de mutación BRCA1/2? ¿Se aconseja algún seguimiento específico por el aumento del riesgo de otros tumores?
- ¿Se recomienda cirugía de mama o de ovario para disminuir el riesgo de estos tumores en mujeres portadoras de mutación BRCA1/2?

1. Introducción

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente en la mujer, siendo el grupo de edad con mayor prevalencia, entre los 65 y 70 años¹. La historia familiar es el factor de riesgo más importante². Sin embargo, solo el 5-10% de los pacientes con CM presentan una mutación heredada de uno de sus padres (de un gen dominante de predisposición al cáncer)³.

Las mutaciones germinales en los genes de alta susceptibilidad al cáncer de mama, *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1/2*), son las más frecuentemente asociadas al síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (CMOH), si bien solo se detectan en un 15-20% de estas familias. También se han descrito otros genes de alta penetrancia asociados al cáncer de mama: *p53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden) y *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers)⁴.

Durante el proceso de consejo genético hay que estimar el riesgo de ser portador de una mutación genética, para ello se han desarrollado diferentes modelos matemáticos que pueden respaldar la decisión de realizar un estudio genético⁵.

2. Método diagnóstico

2.1. Diagnóstico clínico

Se define como *familia de alto riesgo de cáncer de mama/ovario hereditario* aquella en la que se han diagnosticado varios casos de CM o cáncer de ovario (CO). Para la correcta valoración del riesgo es fundamental una historia familiar completa que incluya: información de al menos tres generaciones de la familia (considerar la transmisión tanto por vía materna como paterna) indicando todos los casos de cáncer; documentación que permita confirmar los diagnósticos de cualquier neoplasia y enfermedades asociadas (si es posible, los informes anatomopatológicos), la edad del diagnóstico y defunción, la afectación bilateral o multifocal; así como la actualización periódica de los árboles genealógicos.

La indicación del estudio de mutaciones en los genes *BRCA1/2* se fundamenta en que se observa una mayor incidencia de mutación en dichos genes asociada con la historia familiar^{6,7}.

En esta guía, siguiendo las recomendaciones de la *Guidelines del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*⁷, se han incorporado como indicaciones de estudio genético el cáncer de ovario epitelial (COE) de alto grado no mucinoso y el CM triple negativo (TN) antes de los 50 años, con independencia de que presenten o no historia familiar, por estar asociados a una mayor incidencia de mutaciones en los genes *BRCA1/2*⁸⁻¹¹. El 17,35% de CM TN (rango 6,10-24,6) presentan mutaciones en *BRCA1/2* porcentaje que incrementa al 38,12%⁸ (rango: 25,7-66,0) cuando existe historia familiar^{8,9}. Igualmente, en el COE de alto grado se han encontrado mutaciones de *BRCA1/2* en el 14-20% de los casos^{10,11}. Esto justifica la realización de los estudios genéticos de *BRCA1/2* en los COE de alto grado, así como en cánceres primarios de la trompa y peritoneo.

Además, se ha comprobado que la presencia de mutaciones en los genes *BRCA1/2* se acompaña de una mayor sensibilidad al cisplatino y que prolonga el intervalo libre de enfermedad en las pacientes COE seroso de alto grado tratadas con inhibidores del PARP (Olaparib) en recaída, en respuesta completa o parcial¹².

2.1.1. Criterios para remitir a la UCGC

Las UCGC se encargan de seleccionar a los sujetos/pacientes con CM/CO familiar que cumplen los criterios de inclusión del programa. Los criterios para el estudio genético de los genes *BRCA1/2*, fundamentados en la mayor probabilidad de detectar una mutación en dichos genes^{6,7}, (NE 2/B) son los siguientes:

Mutación conocida *BRCA1/2* en línea germinal en un familiar*

Familias con un caso

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

Familias con dos casos en familiares de primer grado**

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

Familias con tres o más casos afectados, al menos dos en familiares de primer grado, con CM y CO, cáncer de páncreas o cáncer de próstata (Gleason $>$ 7), diagnosticados a cualquier edad.

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

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

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

2.2. Diagnóstico genético

El estudio genético de *BRCA1/2* es complejo debido al gran tamaño de estos genes y a la ausencia de zonas calientes o *hot-spots* donde se concentren las mutaciones y a la escasa prevalencia de mutaciones en la población¹³. Por ello, es necesaria la selección de individuos y/o familias cuya probabilidad de presentar la mutación sea mayor. Se ha establecido el siguiente orden de prioridad para realizar el estudio genético completo en el miembro de la familia con más posibilidad de ser portador de mutación: la mujer diagnosticada de CM y CO; la mujer diagnosticada a edad más precoz; la mujer diagnosticada de CM bilateral; el hombre diagnosticado de CM¹⁴. Si todos los familiares afectados de cáncer han fallecido no se realizará el estudio genético en sanos, debido a la baja probabilidad de detectar una mutación patogénica.

Respecto a la prevalencia de mutaciones en la población española, la mayor serie publicada consta de más 400 familias y 200 pacientes sin antecedentes familiares analizadas con distintas técnicas¹⁵. El porcentaje mayor de mutaciones (50-70%) apareció en familias con CM y CO donde 3 o más casos estaban afectados por alguna de las neoplasias (en familias con solo agregación de cáncer de mama, el porcentaje observado de mutaciones fue del 10-15%).

Las mutaciones somáticas en *BRCA1/2* son poco frecuentes (6%–9%)¹⁶ pero si se detectan se debe realizar su estudio en sangre para descartar su origen germinal¹⁷.

El test genético no se recomienda en menores de 18 años ya que los tumores relacionados con mutaciones en *BRCA1/2* se desarrollan en la edad adulta¹⁸.

2.2.1. Estudio de las mutaciones en los genes asociados al síndrome de CMOH

Desde el descubrimiento de los genes de susceptibilidad al CM y CO, *BRCA1*¹⁹ y *BRCA2*²⁰, se sabe que un 5% de los CM pueden deberse a la presencia de mutaciones patogénicas en estos genes. Las mutaciones de *BRCA1/2* se han detectado entre un 15-20% de las mujeres con historia familiar de CM y entre el 60-80% de las mujeres con historia familiar de CM y CO²¹. Es por ello que la identificación de mutaciones *BRCA1/2* en los casos índice constituya una herramienta fundamental en el manejo clínico de los individuos portadores.

Las mutaciones patogénicas más frecuentes de los genes *BRCA1/2* consisten en pequeñas deleciones, inserciones o cambios de un nucleótido que afectan a los exones, y cambios de nucleótidos en las zonas de unión intrón-exón que suelen causar la síntesis aberrante de las proteínas *BRCA1/2*. La base de datos *Breast Cancer Information Core* (BIC, <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>) recoge más de 1.700 mutaciones puntuales patogénicas diferentes detectadas a nivel mundial en los genes *BRCA1/2*. En la serie más grande en la población española efectuada en 410 familias y 214 pacientes encontraron 60 mutaciones en *BRCA1* y 53 en *BRCA2*, con una prevalencia del 26,3%¹⁵.

Además de las mutaciones puntuales (sustituciones y pequeñas inserciones/delecciones) también se han encontrado grandes reordenamientos genómicos (LGRs) que afectan a una gran parte de la secuencia de los genes *BRCA1/2*. Los estudios efectuados en la población española indican que la prevalencia media de estos LGRs en el gen *BRCA1* en familias con CM/CO hereditario sería del 1,4%, lo que representa el 8,2% de todas las mutaciones patogénicas identificadas para *BRCA1*²².

La implantación en los laboratorios de nuevas tecnologías de diagnóstico genético tales como las plataformas de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing*, NGS) y la aplicación de paneles multigénicos asociados a síndromes de cáncer hereditario modificará el flujo de trabajo actual, permitiendo analizar simultáneamente pacientes con varios síndromes hereditarios diferentes²³ e incluir el estudio de otros genes de moderada penetrancia en el riesgo del CMOH pudiendo identificar la causa genética de un 8-10% más de familias²⁴.

El procedimiento para el estudio de mutaciones en los genes *BRCA1/2* se recoge en la Figura 1.

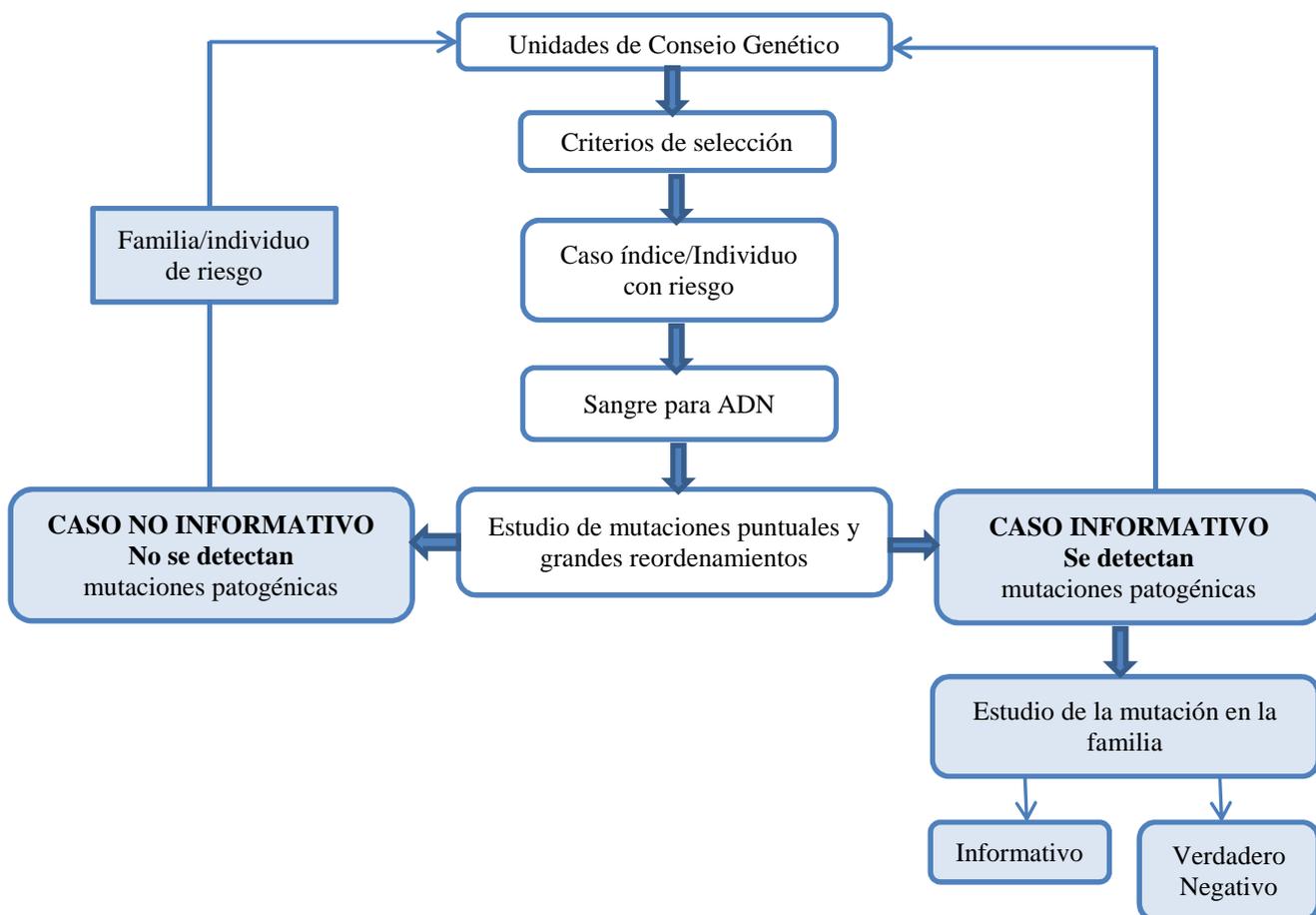


Figura 1. Algoritmo del estudio de las mutaciones en los genes predisponentes al síndrome de cáncer CMOH

2.2.2. Riesgo de cáncer de mama y ovario en portadores de mutaciones *BRCA1/2*

El modelo de predisposición genética que siguen los genes *BRCA1/2* es de tipo autosómico dominante de alta penetrancia, en el que la herencia de una única mutación en alguno de estos genes confiere un riesgo elevado de desarrollar CM o CO a lo largo de la vida (45-85% y 11-63% para el CM y CO, respectivamente)^{25,26}.

Se estima que el riesgo de desarrollar CM y CO se multiplica por 7 y 25 veces respectivamente, comparado al riesgo de la población general²⁷. En la Tabla 1 se describe la probabilidad de CM y CO en mujeres portadoras de mutación *BRCA1/2*²⁸.

Los hombres tienen un aumento del riesgo de CM a lo largo de la vida del 1,2% para *BRCA1* y sobre el 8% para *BRCA2*²⁹.

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

Antoniou sugiere que pueden existir varios genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, frecuentes en la población pero de baja penetrancia y con efectos multiplicativos en el riesgo, que pueden ser responsables de la agregación familiar residual no asociada a mutaciones conocidas en *BRCA1/2*²⁶.

Tabla 1. Predicción del riesgo de cáncer de mama y ovario en portadores de mutación *BRCA1/2* no afectados de cáncer (modificado de Chen y cols.)²⁸

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

2.2.3. Riesgo de otros tumores en portadores de mutaciones *BRCA1/2*

Los portadores de mutaciones en *BRCA1* presentan, además de un mayor riesgo elevado de CM y CO, una mayor predisposición a padecer cáncer de colon y de próstata³⁰. En un estudio del Breast Cancer Linkage Consortium, los portadores de mutación *BRCA1* presentaban un aumento del riesgo de varios tumores, entre ellos de cáncer de páncreas³¹ (RR=2,26), carcinoma de endometrio (RR=2,65), cáncer de cuello de útero (RR=3,72) y de cáncer de próstata en menores de 65 años (RR=1,82) (el riesgo de cáncer de próstata en mayores de 65 años no estaba aumentado)³².

Los hombres con mutación en *BRCA2* el riesgo de cáncer de próstata se multiplica entre 5-7 veces, el riesgo para los portadores de *BRCA1* es el doble en menores de 65 años^{33,34}. Se ha descrito aumento de otros tumores como cáncer de páncreas (RR=3,51), cáncer de vesícula biliar y conductos biliares (RR=4,97), estómago (RR=2,59), y melanoma maligno (RR=2,58)³⁵. El riesgo de estos tumores no está claramente establecido por lo que no está indicado generalmente un seguimiento específico para un diagnóstico, dependerá de la historia familiar^{30,34}.

3. Medidas de reducción de riesgo tras la detección de mutación en *BRCA1/2*

3.1. Seguimiento

3.1.1. Seguimiento en mujeres portadoras de mutación *BRCA1/2*

Estas recomendaciones están basadas en opiniones de expertos^{36,37}. No hay ningún estudio prospectivo aleatorizado que disminuya el riesgo de la mortalidad por cáncer en esta población.

- Autoexploración mamaria mensual postmenstrual. Los estudios en la población general no han demostrado que sea una medida eficaz para reducir la mortalidad por CM. Se recomienda su inicio desde los 18-20 años^{44,45} (NE 5/D).
- Exploración mamaria y de territorios de drenaje ganglionar por un médico experto. Se recomienda iniciarla desde los 25 años, o 10 años antes que el diagnóstico de CM más joven de la familia, con una periodicidad de 6-12 meses³⁸ (NE 4/C).
- Mamografías. Debe recomendarse en dos proyecciones con periodicidad anual a partir de los 30 años. Estudios retrospectivos sugieren una asociación entre el CM y las mamografías antes de los 30 años³⁹ (NE 3b/B).
- RMN mamaria es una prueba más sensible para las mujeres de alto riesgo de CM. En las series publicadas de estudios prospectivos no-aleatorizados se observa más sensibilidad (71-100%) que la mamografía y ecografía mamaria para la detección de cáncer de mama hereditario. Se recomienda RMN mamaria anual desde los 25 años. Deberán realizarse entre el día 7-15 del ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas^{38,40-42} (NE 2a/B).

- Si no se pudiese realizar RMN mamaria se deberá realizar ecografía mamaria desde los 25 años³⁶ (NE4/C).
- La asociación de la mamografía a la RMN aumenta la detección de cáncer de mama. La mamografía y la RMN se pueden realizar al mismo tiempo de forma anual o de forma alternante cada 6 meses^{38,40-42} (NE 2a/B).
- El cribado para CO en la población general es poco eficaz. Para una mujer portadora de mutaciones *BRCA1/2*, no existen estudios que revelen el beneficio del programa de seguimiento⁴³⁻⁴⁵.

Antes de la cirugía reductora de riesgo se recomienda exploración ginecológica con ecografía transvaginal (preferiblemente del día 1-10 del ciclo en mujeres premenopáusicas) y determinación sérica de CA 125 (preferiblemente después del día 5 del ciclo en mujeres premenopáusicas) con una periodicidad semestral para las mujeres con mutación *BRCA* desde los 30 años. Sólo debe recomendarse en mujeres que no desean cirugía de reducción de riesgo o hasta el momento de realizarla debido a que claramente es inferior³⁷ (NE 4/C).

3.1.2. Seguimiento clínico en varones portadores de mutaciones en *BRCA1/2*

En varones portadores de mutación en el gen *BRCA2*, el riesgo de CM es del 6-7%. Las recomendaciones actuales son la autoexploración mensual desde los 35 años. No hay datos que justifiquen mamografía anual^{36,37} (NE 5/D).

Dado el aumento de riesgo de cáncer de próstata en portadores de mutación *BRCA2*, se recomienda cribado de cáncer de próstata con examen rectal y PSA anual a iniciar entre los 40-45 años⁴⁶ (NE 4/C).

3.1.3. Otros seguimientos en portadores de mutaciones en *BRCA*

No hay evidencia basada en estudios clínicos de seguimiento para prevenir otros tumores asociados a *BRCA1/2*. En base al aumento del riesgo se puede recomendar en portadores de mutación en *BRCA2*:

- Examen de la piel y fondo de ojo por el riesgo de melanoma^{36,37} (NE 5/D).
- Ecografía endoscópica o RMN pancreática en familias con al menos un caso de cáncer de páncreas de primer o segundo grado, desde los 50 años o 10 años antes del caso más joven de la familia. Si es posible incluir en ensayos clínicos⁴⁷ (NE 5/D).
- En general se recomienda adoptar medidas de seguimiento en base a los antecedentes oncológicos familiares^{36,37} (NE 5/D).

3.1.4. Seguimiento en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama sin detectar mutación en la familia (“resultado del estudio no informativo”)

En las mujeres con alto riesgo de CM hereditario en las que tras realizarse el estudio genético no se ha detectado ninguna mutación patogénica (resultado No Informativo), las medidas de seguimiento clínico y radiológico se decidirán teniendo en cuenta los antecedentes de CM/CO en la familia y la edad de diagnóstico. El seguimiento ginecológico no parece necesario en las familias sin mutación en *BRCA1/2* y sin antecedentes familiares de CO ya que el riesgo es similar al de la población general. Estos casos posiblemente se asocien a mutaciones en genes aún no identificados que no incrementan el riesgo de CO.

Respecto a la vigilancia mamaria en estas mujeres con RMN, según las guías de la American Cancer Society (ACS) se debe ofrecer vigilancia con RMN mamaria a aquellas mujeres que presenten un riesgo de CM mayor del 20-25%, calculado según los métodos BRCAPRO o BOADICEA. Se recomienda mamografía y RMN anual iniciando unos 5 años antes de la edad más precoz del CM diagnosticado en la familia⁴⁸ (NE 4/C).

Las mujeres con CM de familias de alto riesgo (definido como 2 mujeres con cáncer de mama familiares de 1º grado y ambas menores de 50 años o 3 mujeres familiares de 1º grado independientemente de la edad) en las que no se ha detectado mutación patogénica presentan aumento del riesgo de cáncer de mama contralateral (17,2% a los 25 años vs 7% en la población general). Sobre todo en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años (28,4% a los 25 años). En estas mujeres diagnosticadas de CM antes de los 40 años se recomienda valorar añadir a la mamografía una RMN anual^{48,49}.

Respecto a la cirugía reductora de riesgo de CM/CO, los principales estudios se han realizado en mujeres con mutación *BRCA1/2*, por lo que no hay datos suficientes para recomendarla en mujeres de alto riesgo de CM sin mutación detectada. El algoritmo 1 muestra el flujo en la toma de decisiones referentes al CMOH.

3.2. Quimioprevención

3.2.1. Quimioprevención del cáncer de mama

Muchos estudios observacionales sugieren que tamoxifeno reduce el riesgo de CM contralateral en mujeres portadoras de mutación *BRCA1/2* cuyo cáncer de mama expresa receptores hormonales^{50,51}. No hay evidencias respecto a la administración de un tratamiento hormonal adyuvante diferente a los tumores sin mutación en *BRCA1/2*, por lo tanto el tratamiento adyuvante se administrará independientemente del estado de *BRCA1/2*.

Los estudios con SERMs (tamoxifeno, raloxifeno) o inhibidores de aromatasa como prevención primaria en mujeres con mutación *BRCA1/2* son muy limitados. Se podría aconsejar el uso de tamoxifeno aunque su nivel de evidencia es bajo^{50,51} (NE 4/C).

3.2.2. Quimioprevención del cáncer de ovario

El uso previo de anticonceptivos orales ha demostrado ser protector frente al CO con una reducción del riesgo del 40-60%, y se podría considerar para disminuir el riesgo de CO⁵² (NE 2b/B). Sin embargo, no está claro si podría aumentar el riesgo de CM en portadores de mutación en *BRCA1/2* según otros estudios^{52,53}. Debido a la recomendación de salpingo-ooforectomía antes de los 40 años para disminuir el riesgo de CO y la baja probabilidad de CO antes de esta edad no se recomienda su uso.

3.3. Cirugía reductora de riesgo

3.3.1. Cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama

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

La mastectomía bilateral es el método más eficaz para disminuir el riesgo de CM en mujeres portadoras de mutación en los genes *BRCA1/2*. La disminución del riesgo está en torno al 90% dependiendo fundamentalmente del tipo de cirugía^{54,55}. Los estudios son principalmente retrospectivos, pero también hay prospectivos con más de 10 años de seguimiento. No hay estudios aleatorizados. No hay datos sobre aumento en la supervivencia.

No existe unanimidad en la técnica quirúrgica, se dispone de dos opciones: la mastectomía simple o total (la variante denominada mastectomía ahorradora de piel: skin-sparing mastectomy) y la mastectomía subcutánea. Se recomienda la mastectomía ahorradora de piel con o sin preservación del complejo areola-pezones ya que deja menos tejido glandular que la mastectomía subcutánea y el resultado estético es mejor que la mastectomía total.

La posibilidad de detectar un CM oculto durante la intervención quirúrgica es menor del 5% por lo que no está indicada la biopsia del ganglio centinela de forma rutinaria.

Tras realizar una mastectomía bilateral profiláctica, la reconstrucción de la mama se efectúa generalmente en la misma intervención quirúrgica (reconstrucción inmediata), ya que permite utilizar la misma incisión de la mastectomía ahorradora de piel preservando el envoltorio cutáneo de la mama, minimizando las cicatrices en la mama y mejorando su contorno y simetría⁵⁶.

La decisión de realizar una mastectomía bilateral reductora de riesgo y el momento de su realización es muy compleja. Se debe ofrecer como una opción preventiva, no como una recomendación directiva, y es preciso que si la mujer decide realizarse esta intervención sea fruto de una decisión madurada, reflexiva y bien informada.

En mujeres sanas con CM y mutación *BRCA1/2* se puede recomendar la mastectomía bilateral para disminuir el riesgo de CM^{54,55} (NE 2a/B).

3.3.1.2. Cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama contralateral en mujeres previamente diagnosticadas de cáncer de mama y portadoras de mutación *BRCA1/2*

Estudios retrospectivos y prospectivos con largo seguimiento han demostrado una disminución significativa en la disminución del riesgo de CM contralateral, y dos estudios han demostrado una reducción significativa en el riesgo de muerte relacionado con el CM. La mayoría de estos estudios incluyeron mujeres menores de 50 años en el momento de la cirugía y con antecedente de CM en estadio I-II. En mujeres con antecedentes de CM se puede valorar la mastectomía contralateral profiláctica sobre todo en estadios precoces⁵⁵ (NE 2a/B).

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

Las mujeres diagnosticadas de CM asociadas a mutación en *BRCA1/2* tienen un aumento del riesgo de cáncer ipsilateral y contralateral, por lo que podría considerarse la mastectomía bilateral, incluso si son candidatas a un tratamiento quirúrgico conservador⁵⁷. El riesgo de CM contralateral depende de edad del diagnóstico del cáncer inicial, con un aumento claro en las mujeres más jóvenes. En mujeres con mutación *BRCA1/2* recién diagnosticadas de CM hay que considerar la mastectomía bilateral si son jóvenes^{58,59} (NE 2a/B).

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

En mujeres diagnosticadas de CO asociado a mutación en *BRCA1/2* la principal causa de mortalidad a los 5 años es el CO. La decisión de una mastectomía para disminuir el riesgo debe ser valorada de forma cuidadosa y dependiendo del pronóstico de cada paciente. En mujeres con mutación *BRCA1/2* y CO sólo hay que considerar la mastectomía profiláctica en largas supervivientes⁶⁰ (NE 2a/B).

3.3.1.5. Seguimiento tras la cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama

Si hay antecedentes de CM y mastectomía se recomienda RMN anual. Si no hay antecedente de CM no hay recomendación clara respecto al seguimiento. Si se ha preservado el pezón, debido al tejido mamario residual, se recomienda RMN mamaria o ecografía³⁷ (NE 5/D).

3.3.2. Cirugía reductora de riesgo de cáncer de ovario: Salpingooforectomía bilateral

La salpingooforectomía bilateral reduce significativamente el riesgo de CO (entre 80-90%) en mujeres sanas y diagnosticadas de CM en estadio precoz con mutación en los genes *BRCA1/2*. Esta reducción del riesgo de cáncer reduce la mortalidad global^{61,62} (NE 1a/A).

La edad aconsejada dependerá de la historia familiar y el tipo de mutación. En las mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* el riesgo antes de los 40 años es del 1.5% y entre los 40-49

años del 3.8%. En las mujeres con mutación *BRCA2* el riesgo antes de los 50 años es del 1%. Debe considerarse la cirugía preventiva entre los 35-40 años una vez se hayan completado sus deseos reproductivos en mujeres con mutación en *BRCA1* y entre los 40-45 años en las portadoras de mutación en *BRCA2*^{61,62}. Durante las salpingooforectomías profilácticas se descubrieron como hallazgos incidentales un 2,5% de CO en estadios precoces.

La eficacia de la salpingooforectomía reductora de riesgo no es absoluta, ya que persiste un riesgo marginal de aparición de un carcinoma peritoneal primario. No hay datos sobre si es necesario un seguimiento específico tras la cirugía reductora de riesgo, por lo que no se recomienda de forma general³⁷ (NE 5/D). No se recomienda realizar sólo salpinguectomía porque no hay datos de su eficacia. Está siendo evaluada en ensayos clínicos⁶³.

Después de esta cirugía, se pueden presentar problemas relacionados con la menopausia como síntomas vasomotores, disminución de la libido y sequedad vaginal. Se pueden prescribir lubricantes vaginales. Respecto a los síntomas relacionados con la menopausia, hay estudios que indican que la utilización de tratamiento hormonal durante un corto periodo de tiempo es seguro en mujeres sanas portadoras de mutación *BRCA1/2*⁶⁴ (NE 3b/B). Sin embargo, no hay datos seguros sobre su uso en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

Los datos de utilización de estrógenos tópicos vaginales y su posible absorción sistémica no son claros, por lo que se podría utilizar con precaución.

Hay que cuidar de la salud ósea y recomendar dieta con calcio y vitamina D, así como hacer ejercicio físico de forma regular.

3.4. Dieta y estilo de vida

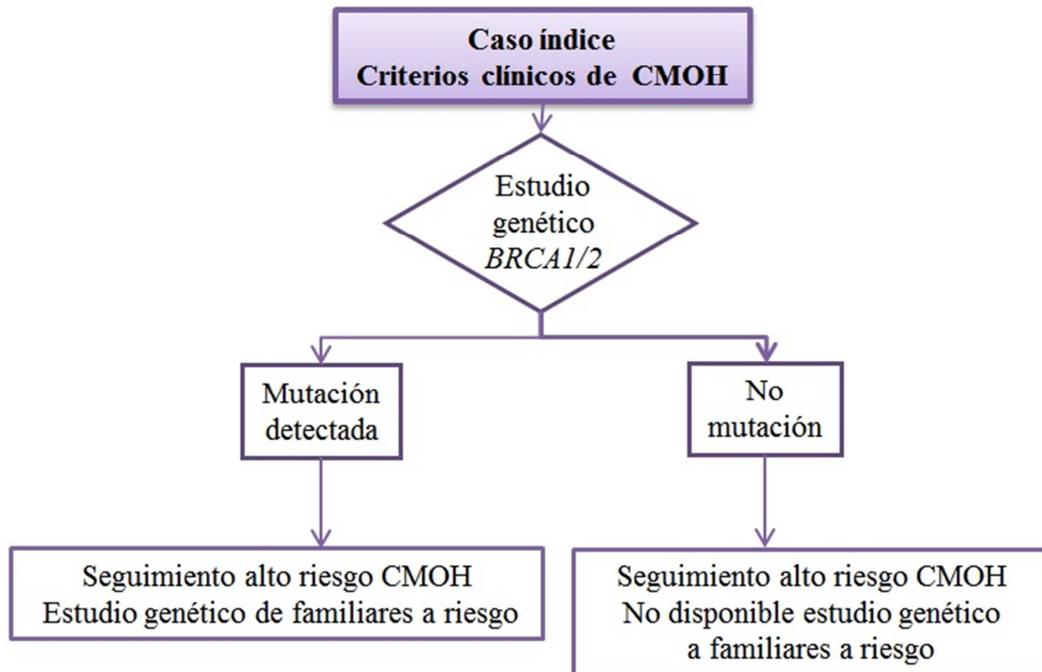
El ejercicio físico regular y el mantenimiento de un peso parecen reducir el riesgo de CM en portadoras de mutación en *BRCA1/2*⁶⁵. Hay numerosos estudios que sugieren que la lactancia materna podría reducir el riesgo de CM en las mujeres portadoras de mutación. También se debería evitar el tratamiento hormonal sustitutivo por su posible relación con el aumento del riesgo de CM. Por último, estudios epidemiológicos en la población general muestran evidencia de que el abuso del alcohol se asocia a un mayor riesgo de CM, por lo que se puede recomendar la moderación en el consumo de alcohol en estas mujeres⁶⁶ (NE 4/C).

3.5. Tratamiento quimioterápico en mujeres con CM/CO y mutación *BRCA1/2*

Hoy en día hay que ofrecer la misma quimioterapia que en las mujeres que no tienen mutación. Se está investigando en ensayos clínicos el papel de los inhibidores del PARP (poli (ADP-ribosa) polimerasa).

Respecto al CO asociado a mutación en *BRCA1/2*, recientemente se ha aprobado el tratamiento con olaparib en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con CO epitelial

seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación *BRCA1/2*, sensible a platino y en recaída⁶⁷.



Algoritmo 2. Diagnóstico genético y seguimiento del síndrome CMOH

Recomendaciones de remisión a UCGC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama		
Mutación conocida <i>BRCA1/2</i> en línea germinal en un familiar o a nivel somático en una paciente	2	B
Familias con un caso <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años, - Cáncer de mama bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores), - Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente, - Cáncer de mama TN \leq 50 años, con o sin historia familiar, o - Cáncer de ovario epitelial de alto grado (o trompa o primario peritoneal) no mucinoso, con o sin historia familiar 		
Familias con dos casos en familiares de primer grado <ul style="list-style-type: none"> - Dos casos de cáncer de mama antes de los 50 años, - Cáncer de mama bilateral y otro caso de cáncer de mama < 50 años,, - Dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad), - Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad), o - Cáncer de mama en el varón, con historia familiar de CM/CO. 		
Familias con tres o más casos afectados, al menos dos en familiares de primer grado, con CM, CO, cáncer de páncreas y/o cáncer de próstata (Gleason >7), diagnosticados a cualquier edad		

Recomendaciones de quimioprevención	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Quimioprevención en cáncer de mama		
Los estudios con SERMs (tamoxifeno, raloxifeno) o inhibidores de aromatasa como prevención primaria en mujeres con mutación <i>BRCA1/2</i> son muy limitados. Se podría aconsejar el uso de tamoxifeno.	4	C
Quimioprevención en cáncer de ovario		
El uso previo de anticonceptivos orales ha demostrado ser protector frente al CO con una reducción del riesgo del 40-60%, y se podría considerar para disminuir el riesgo de CO.	2b	B

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama		
Instrucción y educación en la autoexploración mamaria mensual postmenstrual. Se recomienda su inicio desde los 20 años.	5	D
Exploración mamaria y de territorios de drenaje ganglionar efectuada por un médico experto en dicha exploración. Se recomienda iniciarla desde los 25 años, con una periodicidad de 6 meses.	4	C
Realización de mamografías en dos proyecciones con periodicidad anual a partir de los 30-35 años (10 años antes del diagnóstico más joven de la familia)	3b	B
Realización sistemática de RMN mamaria anual dentro del programa de seguimiento a todas las mujeres con mutación <i>BRCA1/2</i> desde los 25-30 años. Deberán realizarse entre el día 7-15 del ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas. La mamografía y la RM mamaria se pueden hacer al mismo tiempo de forma anual o de forma alternante cada 6 meses.	2a	B
Realizar ecografía mamaria desde los 25 años si no se pudiese realizar RMN mamaria.	4	C
La mamografía y la RMN se pueden realizar al mismo tiempo de forma anual o de forma alternante cada 6 meses.	2a	B
Realización de exploración ginecológica con ecografía transvaginal (preferiblemente del día 1-10 del ciclo en mujeres premenopáusicas) y determinación sérica de CA 125 (preferiblemente después del día 5 del ciclo en mujeres premenopáusicas) con una periodicidad semestral para las mujeres con mutación <i>BRCA1/2+</i> desde los 30 años sólo debe recomendarse en mujeres que no desean cirugía de reducción de riesgo o hasta el momento de realizarla debido a que claramente es inferior.	4	C
Varones		
Autoexploración mensual desde los 35 años. No hay datos para recomendar mamografía.	5	D
Cribado de cáncer de próstata con examen rectal y PSA anual a iniciar entre los 40 años.	4	C
Otros seguimientos		
Examen de la piel y fondo de ojo por el riesgo de melanoma.	5	D
Ecografía endoscópica o RM pancreática en familias con al menos un caso de cáncer de páncreas de primer o segundo grado, desde los 50 años o 10 años antes del caso más joven de la familia.	5	D
En general se recomienda adoptar medidas de seguimiento en base a los antecedentes oncológicos familiares.	5	D
Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama sin detectar mutación en la familia (Resultado <i>no informativo</i>)		
Vigilancia con RMN mamaria a aquellas mujeres que presenten un riesgo de CM mayor del 20-25%, calculado según los métodos BRCAPRO o BOADICEA. Mamografía y RMN anual iniciando unos 5 años antes de la edad más precoz del CM diagnosticado en la familia.	4	C

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

Recomendaciones de seguimiento tras cirugía reductora de riesgo	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Tras cirugía de mama		
Si hay antecedente de cáncer de mama se recomienda RNM anual. Si no hay antecedente de cáncer de mama y se ha preservado el pezón o no se ha realizado mastectomía subcutánea se recomienda seguimiento clínico y RNM mamaria anual.	5	D
Tras salpingooforectomía		
No está claro si hay que realizar algún seguimiento específico.	5	D
Hay estudios que indican que la utilización de tratamiento hormonal durante un corto periodo de tiempo es seguro en mujeres sanas portadoras de mutación <i>BRCA1/2</i> .	3b	B

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

Referencias bibliográficas

1. "Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana 2011-2014". Generalitat Valenciana. ISBN: 978-84-482-5683-8
2. Evans DG, Lalloo F: Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J Med Genet* 39:865-71, 2002
3. King MC, Marks JH, Mandell JB, et al: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302:643-6, 2003
4. Narod SA, Foulkes WD: BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 4:665-76, 2004
5. Domchek, S.M. Refining BRCA1 and BRCA2 penetrance estimates in the clinic. *Curr Breast Cancer Rep* (2009) 1: 127. doi:10.1007/s12609-009-0018-0
6. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al: Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 20:1480-90, 2002
7. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Genetic/Familial High-Risk assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2017. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
8. Tun NM, Villani G, Ong K, et al: Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet* 85:43-8, 2014
9. Kwon JS, Gutierrez-Barrera AM, Young D, et al: Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 28:4214-20, 2010
10. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al: BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 30:2654-63
11. Zhang S, Royer R, Li S, et al: Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 121:353-7, 2011
12. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:852-61, 2014
13. de Juan Jiménez I, García Casado Z, Palanca Suela S et al. Novel and recurrent BRCA1/BRCA2 mutations in early onset and familial breast and ovarian cancer detected in the Program of Genetic Counseling in Cancer of Valencian Community (eastern Spain). Relationship of family phenotypes with mutation prevalence. *Fam Cancer*. 2013; 12(4):767-77.
14. Guía de práctica clínica en cáncer hereditario. Conselleria de Sanitat; Generalitat Valenciana. ISBN: 978-84-482-4988-5
15. Diez O, Osorio A, Duran M, et al: Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat* 22:301-12, 2003
16. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014 Feb 1; 20(3):764-75.
17. Meric-Bernstam F, Brusco L, Daniels M, et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):795-800. doi: 10.1093/annonc/mdw018.
18. Committee on bioethics; Committee on genetics, and; American College of medical genetics and; Genomics Social; Ethical; Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):620-2. doi: 10.1542/peds.2012-3680.
19. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66-71, 1994
20. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789-92, 1995
21. Nathanson KL, Wooster R, Weber BL: Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat Med* 7:552-6, 2001
22. Palanca S: Identificación y estudio de grandes reordenamientos en los genes BRCA1 y BRCA2 en familias con cáncer de mama y/o cáncer de ovario hereditario. , Department of Biochemistry and Molecular Biology. <https://www.educacion.es/teseo/mostratRef.do?ref=932631>, University of Valencia, 2011
23. A comprehensive custom panel design for routine hereditary cancer testing: preserving control, improving diagnostics and revealing a complex variation landscape. Castellanos E, Gel B, Rosas I, et al. *Sci Rep*. 2017 Jan 4;7:39348. doi: 10.1038/srep39348.

24. Schroeder C1, Faust U, Sturm M, et al. HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jul;152(1):129-36. doi: 10.1007/s10549-015-3429-9.
25. Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, et al: Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:14205-10, 2014
26. Antoniou AC, Easton DF: Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. *Genet Epidemiol* 25:190-202, 2003
27. Paul A1, Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014 Jan 1;19:605-18.
28. Chen S, Parmigiani G: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25:1329-33, 2007
29. de Juan I, Palanca S, Domenech A, et al: BRCA1 and BRCA2 mutations define two distinct familial male breast cancer associated with different family history and tumor type. Results of a Spanish multicenter study. *Familial Cancer*; 2015 Dec;14(4):505-13. doi: 10.1007/s10689-015-9814-z.
30. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C: Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94:1358-65, 2002.
31. S.A. Hahn, B. Greenhalf, I. Ellis, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 95 (2003), pp. 214–221
32. J. Mersch, M.A. Jackson, M. Park, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*, 121 (2015), pp. 269–275
33. de Juan I, Palanca S, Domenech A, et al: BRCA1 and BRCA2 mutations define two distinct familial male breast cancer associated with different family history and tumor type. Results of a Spanish multicenter study. *Familial Cancer*
34. Breast Cancer Linkage C: Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91:1310-6, 1999
35. J. Mersch, M.A. Jackson, M. Park, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*, 121 (2015), pp. 269–275
36. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf.2017
37. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al: Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 27:v103-v110, 2016
38. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al: Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 292:1317-25, 2004
39. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al: Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 345:e5660, 2012
40. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 351:427-37, 2004
41. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al: Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 23:8469-76, 2005
42. Chiarelli AM, Prummel MV, Muradali D, et al: Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the ontario high risk breast screening program. *J Clin Oncol* 32:2224-30, 2014
43. Moyer VA, Force USPST: Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 157:900-4, 2012
44. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al: Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 104:125-32, 2012
45. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al: Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 10:327-40, 2009
46. Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, et al: Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int* 107:28-39, 2011
47. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al: International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 62:339-47, 2013

48. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 57:75-89, 2007
49. Punglia RS, Hassett MJ: Using lifetime risk estimates to recommend magnetic resonance imaging screening for breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 28:4108-10, 2010.
50. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al: Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 31:3091-9, 2013
51. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et al: Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 356:1876-81, 2000
52. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR: Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 106:dju091, 2014
53. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al: Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94:1773-9, 2002
54. De Felice F, Marchetti C, Musella A, et al: Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 22:2876-80, 2015
55. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al: Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 136:668-77, 2015
56. Morrow M, Mehrara B: Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. *Br J Surg* 96:1-2, 2009
57. Trainer AH, Lewis CR, Tucker K, et al: The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 7:708-17, 2010
58. Malone KE, Begg CB, Haile RW, et al: Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 28:2404-10, 2010
59. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al: Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 27:5887-92, 2009
60. Domchek SM, Jhaveri K, Patil S, et al: Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation-associated ovarian cancer. *Cancer* 119:1344-8, 2013
61. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al: Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 32:1547-53, 2014
62. 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* 101:80-7, 2009
63. Swanson CL, Bakkum-Gamez JN: Options in Prophylactic Surgery to Prevent Ovarian Cancer in High-Risk Women: How New Hypotheses of Fallopian Tube Origin Influence Recommendations. *Curr Treat Options Oncol* 17:20, 2016
64. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al: Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 23:7804-10, 2005
65. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, et al: Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 96:1094-8, 2004
66. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al: Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 87:1234-45, 2002
67. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:87-97, 2015.

Cáncer de colon hereditario no polipósico (síndrome de Lynch)

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los criterios de estudio genético del síndrome de Lynch?
- ¿Debe practicarse cirugía profiláctica en mujeres con síndrome de Lynch?
- ¿Existen opciones de quimioprevención en pacientes con síndrome de Lynch?
- ¿Cuáles son las medidas de reducción de riesgo tras la detección de mutación en pacientes con síndrome de Lynch?

1. Introducción

El Síndrome de Lynch (SL) es la causa más frecuente de cáncer colorrectal (CCR) y de cáncer de endometrio (CE) hereditarios, y causa del 1-3% de todos los CCR¹ y casi un 5% de los CE². El cribado de pacientes a riesgo permite la prevención secundaria, disminuir la mortalidad por cáncer y reducir la necesidad de tratamientos más agresivos. El SL se produce por mutaciones en línea germinal de los genes reparadores de los errores de tipo apareamiento (*mismatch repair*, MMR) del ADN presentando una herencia autosómica y dominante¹. La pérdida de funcionalidad de los genes MMR condiciona una alta tasa de mutaciones especialmente en secuencias repetitivas (microsatélites), que da lugar a la inestabilidad de microsatélites (IMS) característica de los tumores generados en los tumores del SL. La principal manifestación clínica es el CCR³. Se han definido unos criterios clínicos para la identificación de estos pacientes: Criterios de Amsterdam I y II⁴, y Criterios de Bethesda revisados⁵.

El riesgo de CCR a lo largo de la vida es variable y depende del sexo y del gen MMR mutado⁶⁻⁹. Las mutaciones en *MLH1* y *MSH2* confieren un riesgo de CCR entre 22-74%. La media de edad al diagnóstico es 44-61 años, mientras que en los casos esporádicos son 69 años⁸. La mayoría de los CCR se localizan en colon proximal (60-80%) frente al 30% en los tumores esporádicos^{2,8}. Pacientes con SL sometidos a cirugía conservadora presentan una frecuencia elevada de CCR metacrónicos (16% a los 10 años; 41% a los 20 años)¹⁰. La lesión precursora es un adenoma que en ocasiones puede ser plano. Los pacientes de SL desarrollan menos adenomas colorrectales que los pacientes con poliposis atenuadas (menos de 3 a los 30 años y menos de 6 a los 50 años). Los adenomas suelen presentar histología vellosa y displasia de alto grado, características de alto riesgo de malignización, y su evolución a carcinoma está más acelerada (unos 3 años) que en tumores esporádicos (entre 10-15 años)¹¹. Suelen ser adenocarcinomas pobremente diferenciados, con células en anillo de sello, mucinosos, con linfocitos infiltrantes y peritumorales, y patrón similar a la enfermedad de Crohn¹². La supervivencia global de los

pacientes con SL es mayor que la de los pacientes con CCR esporádico¹³. Los pacientes con SL presentan además un elevado riesgo de desarrollar otros tumores extracolónicos. El riesgo de CE en mujeres portadoras de mutación es de un 54% para *MLH1* y *MSH2*, de un 71% en *MSH6* y un 15% en *PMS2*. Tienen riesgo incrementado de padecer carcinomas uroteliales de uréter, de pelvis renal, de vejiga (incidencia especialmente alta en portadores de mutación en el gen *MSH2*)¹⁴, de ovario, de estómago, de vías biliares, glioblastomas, de adenomas y carcinomas sebáceos de la piel^{6-9,15-16}, y de cáncer de páncreas¹⁷. Se ha descrito un pequeño incremento de riesgo absoluto de cáncer de mama (18%) pero no ha sido confirmado en la mayoría de estudios de registros¹⁵. También se ha descrito mayor riesgo relativo de cáncer de próstata (RR=2,11-3,67)¹⁸. Algunos signos fenotípicos del SL pueden ser manchas de café con leche, tumores de las glándulas sebáceas de la piel y queratoacantomas que corresponden a subtipos clínicos del propio SL²⁹.

2. Método diagnóstico

2.1. Diagnóstico clínico

2.1.1. Criterios para remitir a las UCGC

2.1.1.1. Criterios clínicos

Se debe evaluar la historia personal y familiar del paciente, y remitir si cumple los criterios de Amsterdam o de Bethesda. Los diagnósticos de cáncer deben estar confirmados histopatológicamente.

Criterios de Amsterdam II⁴ (se deben cumplir todos)

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

Tienen sensibilidad del 22% y especificidad del 98% para el diagnóstico de SL²⁰.

Criterios de Bethesda revisados⁵ (un solo criterio es suficiente)

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

La sensibilidad es 82% y la especificidad 77%²⁰.

2.1.1.2. Modelos predictivos

Existen varios modelos clínicos predictivos para determinar la probabilidad de detectar mutaciones en *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, todos ellos han demostrado tener un rendimiento superior a los criterios clínicos⁸.

- MMRpro: incluye estudio molecular de proteínas MMR. Indica riesgo de futuros cánceres en portadores de mutación presintomáticos. Sensibilidad 89%, especificidad 85%²⁰⁻²¹.
- PREMM^{1,2,6}: Sensibilidad 90%, especificidad 67%²⁰⁻²¹. Coste-eficiente para realización de estudio genético con umbral del 5%.
- MMRpredict: Sensibilidad 69%, especificidad 90%²¹.

2.1.1.3. Análisis del tumor

El estudio del tejido tumoral aporta información de forma rápida y asequible, y permite seleccionar los casos para ulterior diagnóstico genético. Los tumores del SL tienen pérdida de expresión de una o más de las proteínas *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, detectable mediante estudio inmunohistoquímico (IHQ). Los valores de sensibilidad y especificidad para detectar SL por IHQ son del 83% y 89%, respectivamente. También se puede realizar estudio de la IMS mediante PCR y análisis de fragmentos, con sensibilidad del 85% y especificidad 90%⁸. La mayoría de tumores colorrectales o de endometrio que presentan IMS tienen un origen esporádico. Generalmente, esto ocurre por pérdida de expresión de *MLH1* debida a la hipermetilación somática de su promotor (alrededor del 12% de los CCR esporádicos)²², aunque

también puede ocurrir por mutación bialélica somática de *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*²³. La presencia de metilación de *MLH1* en tumor sugiere un origen esporádico, con dos excepciones:

- La posibilidad de metilación constitutiva o epimutación de *MLH1*. En estos casos, si se cumplen los criterios de Bethesda, se recomienda el estudio de metilación de *MLH1* en sangre para descartar dicha epimutación. Si no se cumplen los criterios de Bethesda, no estaría indicado el estudio de metilación en sangre debido a la ínfima prevalencia de esta condición en pacientes que no cumplen dichos criterios²⁴.
- La posibilidad de que la metilación de *MLH1* se presente como segundo evento inactivante en casos con mutación en línea germinal. Esta situación ha sido descrita hasta en un 15% de los tumores colorrectales en SL²².

Otro marcador molecular que permite establecer un origen esporádico del cáncer colorrectal en aquellos casos con IMS y pérdida de proteínas MMR es la mutación somática V600E en el gen *BRAF*. Su presencia en el tumor es una fuerte evidencia en contra de la presencia de SL²⁴. Este marcador se utiliza exclusivamente en CCR porque la frecuencia de mutaciones *BRAF* en CE es muy baja².

Cribado universal de los tumores. Estudios poblacionales muestran hasta un 28% de casos con diagnóstico genético de SL que no cumplen los criterios clínicos²⁵. Numerosos estudios han abordado el análisis comparativo de coste eficacia del cribado universal de los tumores del SL *versus* el cribado con criterios clínicos. En general, se considera que existe suficiente evidencia para ofrecer una estrategia de detección de SL en todos los pacientes con CCR y CE²⁶. El cribado universal de estos tumores es recomendado. Su desarrollo e implementación requiere de la cooperación, comunicación y coordinación efectiva de los diferentes profesionales implicados en el proceso, que aseguren la identificación de los pacientes con sospecha de SL, informen de los resultados y remitan de los pacientes para un adecuado asesoramiento genético²⁷ (NE 2b/B).

2.2. Diagnóstico genético

2.2.1. Estudio de las mutaciones en los genes asociados al SL

La causa del SL es la mutación en línea germinal de uno de los genes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). Las mutaciones pueden ser puntuales o grandes deleciones o inserciones que pueden afectar a cualquier parte del gen. Una situación especial la constituye las deleciones de la región terminal del gen *EPCAM* que no es un gen MMR, pero se localiza a unas 17 Kb del promotor del gen *MSH2*. Como consecuencia se afecta el promotor de *MSH2* y se silencia su expresión. Esto implica la pérdida de función reparadora que da lugar a un fenotipo clínico muy similar al SL^{1,28}. Alrededor del 10% de casos con pérdida de expresión de *MSH2* y *MSH6* presentan deleciones de *EPCAM*²⁹.

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

2.2.2. Riesgo de cáncer de colon en portadores de mutaciones

Tabla 2. Riesgo acumulado a 70 años de CCR según gen mutado⁸

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

Adaptado de: Giardiello FM, et al. Gastroenterol. 2014

2.2.3. Riesgo de otros tumores en portadores de mutación

Tabla 3. Riesgo acumulado a los 70 años de cáncer extracolónico⁸

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

nc no comunicado. *Adaptado de: Giardiello FM, et al. Gastroenterol. 2014*

2.3. Diagnóstico diferencial de subtipos clínicos y otros síndromes de predisposición a CCR.

Terminología y diagnóstico diferencial

- *Síndrome de Lynch*: .presencia de una mutación patogénica en línea germinal en alguno de los genes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ó *PMS2*) o en el gen *EPCAM*.
- *Síndrome de Muir-Torre*: pacientes o familias con SL y adenomas o carcinomas sebáceos y/o queratoacantomas. Pueden ser originados por mutaciones en cualquiera de los genes MMR, siendo en *MSH2* las más frecuentes.
- *Síndrome de Turcot*: pacientes o familias que presentan CCR y tumores cerebrales. Puede ser SL (asociados a glioblastomas), pero también Poliposis Adenomatosa Familiar (asociados a meduloblastomas) por mutación en *APC*.
- *Síndrome de Deficiencia Constitucional de MMR*: paciente con mutaciones bialélicas en línea germinal de genes MMR. Presenta manchas café con leche, CCR y otros cánceres del SL en infancia y adolescencia, oligopoliposis intestinal (delgado, colon), tumores SNC y neoplasias hematológicas¹⁹.
- *Síndrome de Lynch por epimutación en línea germinal*: paciente con inactivación de *MLH1* por metilación del promotor en múltiples tejidos. No siempre tiene herencia mendeliana ya que la metilación puede ser reversible en el proceso de gametogénesis. Suele cumplir algún criterio de Bethesda, el tumor presenta IMS y pérdida de *MLH1* por IHQ, con presencia de hipermetilación de *MLH1* somática y constitucional, sin mutaciones puntuales ni grandes reordenamientos. Presentan uno o múltiples tumores del SL a edades tempranas. Ocurre en el 10-15% de casos con hipermetilación.
- *Síndrome de Lynch-like*: paciente con deficiencia funcional en el sistema *MMR* en tumor, excluyendo el posible origen esporádico (no *BRAF* mutado y no metilación de *MLH1* en los casos con pérdida de expresión de *MLH1*) y sin mutación detectada en línea germinal³⁰. Al menos la mitad de estos casos responden a mutaciones somáticas bialélicas en el tumor²³. En ocasiones, la deficiencia de MMR puede ser secundaria a una alteración en línea germinal en genes no MMR, como *MUTYH*³¹. Se debe valorar la historia familiar para determinar el riesgo.
- *Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico*: familias que cumplen criterios de Amsterdam I ó II⁸.
- *Cáncer Colorrectal Familiar Tipo X*: familias que cumplen criterios de Amsterdam I, cuyos tumores no presentan IMS ni pérdida de expresión de proteínas MMR. Puede deberse a alteraciones genéticas no relacionadas con el sistema MMR. La edad de diagnóstico del CCR suele ser más avanzada que en el SL, el riesgo de CCR es 2,3 veces mayor que el de la

población general, más frecuentes en colon izquierdo y recto, y no tienen tumores múltiples ni presentan neoplasias extracolónicas³².

El CCR no es una manifestación exclusiva del SL sino que puede presentarse en otros síndromes de predisposición hereditaria a cáncer como la poliposis familiar asociada a MUTYH (*MUTYH*), poliposis juvenil, poliposis asociada a déficits de polimerasas (*POLD1*, *POLE*), el síndrome de Cowden (*PTEN*), el síndrome de Peutz-Jeghers (*STK11*), o incluso el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (*BRCA1*, *BRCA2*), o el síndrome de Li-Fraumeni (*TP53*). El uso de paneles de genes múltiples permitirá mejorar el diagnóstico genético³³.

3. Medidas de reducción de riesgo

3.1. Seguimiento

Cáncer colorrectal

El cribado mediante colonoscopia reduce la mortalidad por CCR (65-72%), y reduce la incidencia de CCR³⁴. La colonoscopia cada 2 años evita el desarrollo de CCR o permite su diagnóstico más precoz, comparando con intervalos más largos^{35,36}. En portadores de mutación en *MSH6* y *PMS2* el riesgo de CCR es menor y la edad al diagnóstico más tardía, por lo que se recomienda empezar a los 30 y 35 años respectivamente, a menos que en la familia haya casos diagnosticados más jóvenes. Las guías norteamericanas y europeas, y los consensos de expertos recomiendan colonoscopia cada 1-2 años, desde los 20-25 años, o 2-5 años antes que el caso más joven de CCR diagnosticado en la familia⁸⁻³⁷⁻⁴⁰. (NE 2b/B).

Cáncer de endometrio

Se propone cribado anual mediante examen ginecológico, ecografía transvaginal, aspirado endometrial, y determinación de CA 125. La reducción de la mortalidad es difícil de demostrar porque la mayoría de pacientes (75%) se diagnostican en estadio I (supervivencia a 5 años del 88%). La ecografía transvaginal tiene baja sensibilidad y especificidad, sin embargo, el aspirado endometrial ha demostrado su utilidad en la detección de CE en pacientes asintomáticas o con lesiones premalignas como la hiperplasia endometrial atípica⁴¹. Las guías norteamericanas y europeas, y los consensos de expertos recomiendan examen pélvico y aspirado endometrial anual, empezando a los 30-35 años⁸⁻³⁷⁻⁴⁰ (NE 3a/B).

Cáncer de ovario

No hay estudios sobre la efectividad del cribado de cáncer de ovario^{8,41}. Las guías y consensos de expertos sugieren la realización de ecografía transvaginal anual empezando a los 30-35 años⁸⁻³⁷⁻⁴⁰. (NE 3a/B).

Cáncer de estómago

No hay datos sobre la efectividad del cribado⁸. Consensos de expertos recomiendan cribado inicial mediante endoscopia digestiva alta y biopsias, tratamiento de la infección *H. pylori* si se detecta, y en persona en riesgo endoscopia digestiva alta a partir de los 30-35 años, cada 2-3 años⁸⁻³⁷⁻⁴⁰. (NE 4/C).

Carcinoma de células transicionales de pelvis renal, uréter y vejiga

Existen pocos datos sobre la sensibilidad y la eficacia del cribado mediante citologías urinarias y ecografía urinaria⁴². La guía NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) recomienda análisis de orina anual a partir de los 25-30 años³⁸. (NE 4/C).

Cáncer colorrectal familiar tipo X

Estos pacientes tienen un riesgo de desarrollar CCR 2,3 veces superior al de la población general, y a edad más avanzada que en el SL. Por ello un seguimiento menos intensivo es adecuado, con colonoscopias cada 3 años a partir de los 45 años, o 10 años antes del primer diagnóstico de CCR en la familia. No suelen asociarse otros tumores de la esfera del SL, por lo que no se recomienda el cribado de otros tumores^{30,32} (NE 2b/B).

Síndrome de Lynch-Like

Se debe valorar la historia familiar. Si la familia cumple criterios de Ámsterdam, deben seguirse las mismas recomendaciones que para SL. Si cumple criterios de Bethesda, dependerá de los casos y edades de presentación³⁰.

Otros cánceres:

Cáncer de páncreas: No se recomienda cribado⁸⁻³⁷⁻⁴⁰.

Cáncer intestino delgado: No se recomienda cribado⁸⁻³⁷⁻⁴⁰.

Cáncer de mama: Se recomienda cribado como en población general^{10,37-40}.

Cáncer de próstata: Se recomienda cribado como en población general^{10,37-40}.

Tumores de Sistema Nervioso Central: No se recomienda cribado⁸⁻³⁷⁻⁴⁰. La guía NCCN recomienda exploración neurológica anual a partir de los 25-30 años³⁸ (NE 4 /C).

3.2. Quimioprevención

El ensayo clínico Colorectal/Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 2 (CAPP2), controlado y aleatorizado reveló un efecto protector de la aspirina vs placebo reduciendo la incidencia de todos los cánceres descritos en el SL, no solo del CCR, sin diferencias en los efectos secundarios⁴³. El grupo de consenso europeo concluye que la aspirina reduce significativamente la incidencia de cánceres en pacientes con SL, aunque está por determinar la

dosis adecuada. La opción de aspirina a dosis baja, con sus riesgos y beneficios, debe discutirse con el paciente³⁷ (NE 2b/B).

3.3. Cirugía reductora de riesgo

Colectomía:

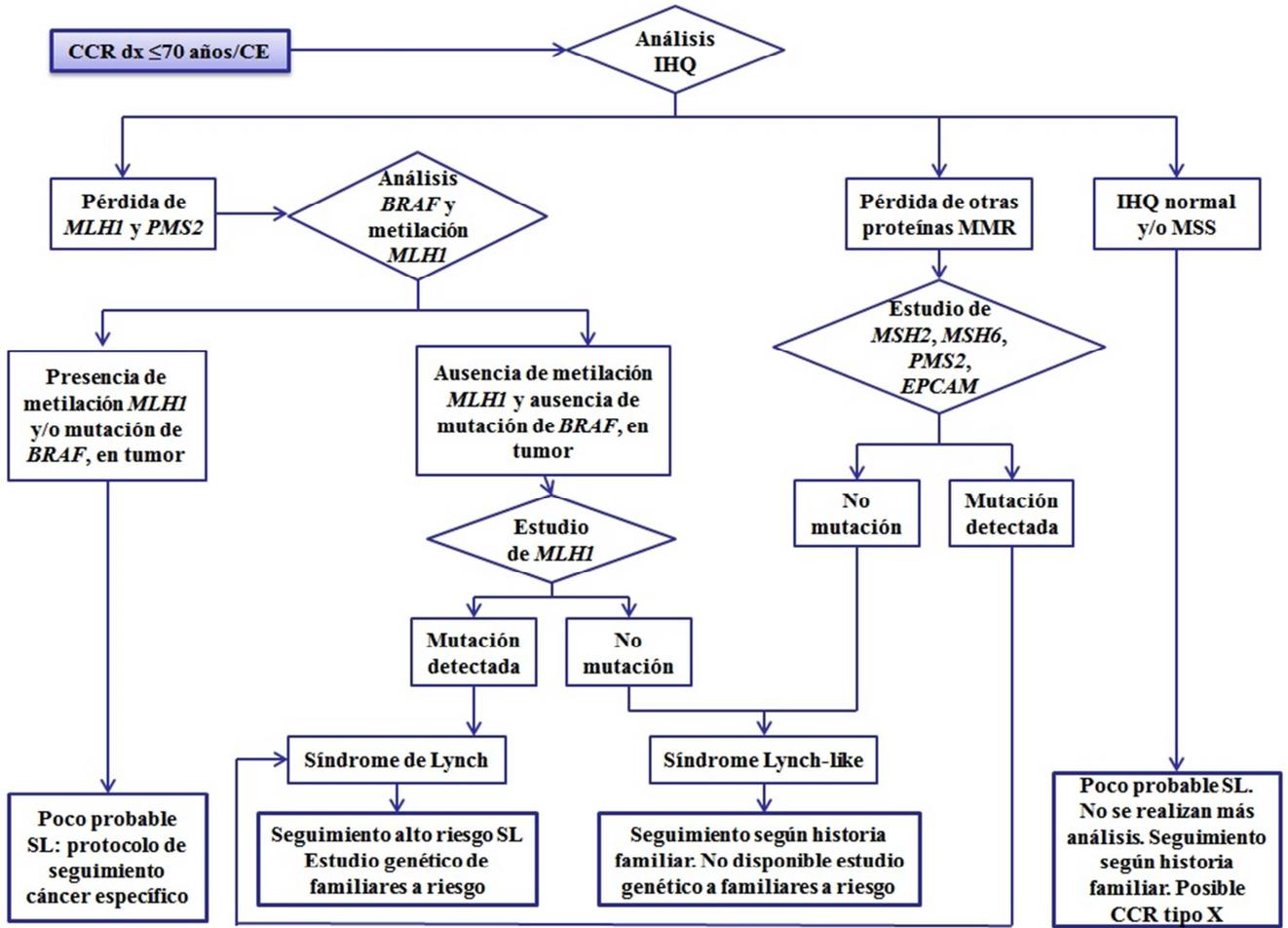
El tratamiento de elección en pacientes con CCR o pólipos premalignos que no pueden ser extirpados por colonoscopia es la colectomía, que inicialmente suele ser parcial. Los pacientes con SL tienen un riesgo acumulado a los 10 años de padecer un segundo CCR (metacrónico) de 16-19%, siendo mucho mayor a los 20 y 30 años (62-69%)^{10,44,45}. El riesgo se reduce si se realiza colectomía subtotal o colectomía total, con ganancia en expectativa de vida, aunque con cambios funcionales intestinales pero que no reducen la calidad de vida⁴⁵. Las guías europeas y norteamericanas, y los consensos de expertos recomiendan colectomía total con anastomosis ileorrectal como tratamiento de CCR si éste no puede ser extirpado por colonoscopia. Cirugía menos extensa puede considerarse en pacientes mayores de 60-65 años, o con disfunción del esfínter⁸⁻³⁷⁻⁴⁰. (NE 2b/B).

Histerectomía y salpingooforectomía:

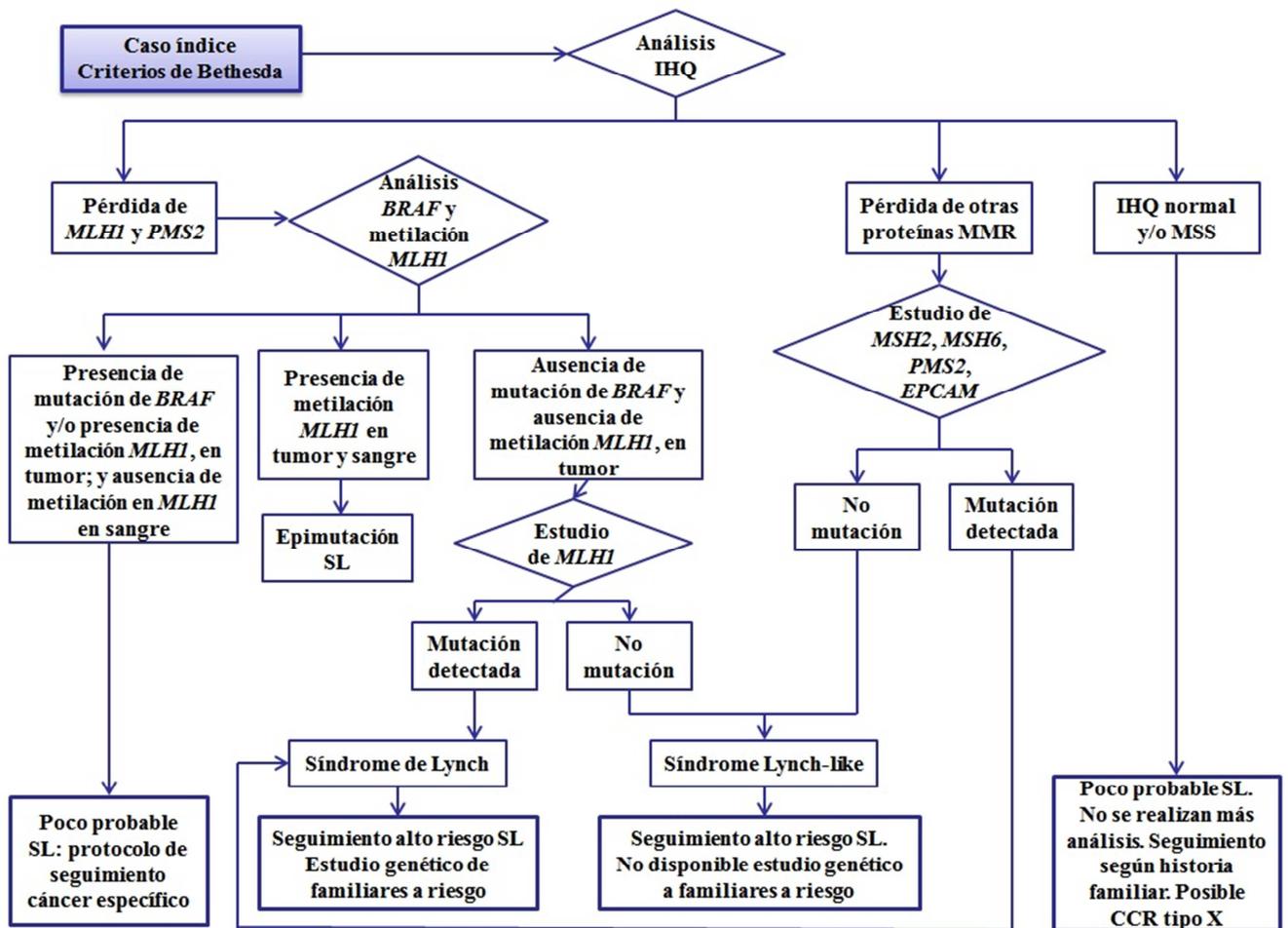
Empezar el cribado a los 30 años y realizar cirugía profiláctica a los 40 años es la estrategia más efectiva para la prevención de los cánceres ginecológicos⁴². En análisis de coste-efectividad la cirugía profiláctica es superior al cribado ginecológico. Las guías europeas y norteamericanas y los consensos de expertos recomiendan histerectomía y salpingooforectomía bilateral profiláctica después de haber completado sus deseos de descendencia o a la edad de 40 años, especialmente en portadoras de mutación en *MSH6*, *MLH1*, y *MSH2*⁸⁻³⁷⁻⁴⁰ (NE 4/C).

3.4. Estilos de vida

Fumar aumenta el riesgo de desarrollo de adenomas y CCR en pacientes con SL, por lo que se debe advertir e insistir a los pacientes en abandonar el hábito tabáquico⁴⁶. La obesidad y un índice de masa corporal alto aumentan el riesgo de desarrollar adenomas y CCR en pacientes con SL por lo que se recomienda realizar ejercicio físico con regularidad y evitar la obesidad⁴⁷ (NE 3b/B).



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



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

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

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Cáncer colorrectal: Realización de colonoscopia cada 1-2 años, desde los 20-25 años, o 2-5 años antes que el caso más joven de CCR diagnosticado en la familia.	2b	B
Cáncer de endometrio: Realización de examen pélvico y aspirado endometrial anual, empezando a los 30-35 años	3a	B
Cáncer de ovario: Realización de ecografía transvaginal anual empezando a los 30-35 años.	3a	B
Cáncer gástrico: Cribado inicial mediante endoscopia digestiva alta y biopsia, y en persona en riesgo (valoración individual) a partir de los 30-35 años, tratamiento de la infección <i>H. pylorii</i> si se detecta, cada 2-3 años.	4	C
Carcinoma de células transicionales de pelvis renal, uréter y vejiga: Análisis de orina anual a partir de los 25-30 años.	4	C
Otros cánceres: Cáncer de páncreas: No se recomienda cribado. Cáncer intestino delgado: No se recomienda cribado. Cáncer de mama: Se recomienda cribado como en población general. Cáncer de próstata: Se recomienda cribado como en población general. Tumores de Sistema Nervioso Central: No se recomienda cribado. La guía NCCN recomienda exploración neurológica anual a partir de los 25-30 años.	4	C

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

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

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

Recomendaciones de dieta y estilo de vida	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Se debe advertir e insistir a los pacientes en abandonar el hábito tabáquico. La obesidad y un índice de masa corporal alto aumentan el riesgo de desarrollar adenomas y CCR en pacientes con SL por lo que se recomienda realizar ejercicio físico con regularidad y evitar la obesidad.	3b	B

Referencias bibliográficas

1. Schlüssel AT, Gagliano RA, Seto-Donlon S, Eggerding F, Donlon T, Berenberg J, Lynch HT. The evolution of colorectal cancer genetics- Part 1: from discovery to practice. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:326-335.
2. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, Paya A, Peiro G, Sánchez-Heras AB et al. Prevalence of Lynch syndrome among newly diagnosed patients with endometrial cancer. *PLoS ONE*. 2013 Nov 7;8:e79737.
3. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352:1851–1860.
4. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-1456.
5. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261-8.
6. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305:2304-10.
7. Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, Boland CR, Plon SE, Clendenning M et al. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown. *Genet Med*. 2016;18:13-9.
8. Giardiello FM, AllenJI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2014;147:502–526.
9. Pérez-Cabornero L, Infante M, Velasco E, Lastra E, Miner C, Durán M. Genotype-phenotype correlation in MMR mutation-positive families with Lynch syndrome. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28:1195-201.
10. Win AK, Parry S, Parry B, Kalady MF, Macrae FA, Ahnen DJ et al. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1829–1836.
11. Edelstein DL, Axilbund JE, Baxter M, Hyland LM, Romans K, Griffin CA et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 340–343.
12. Jenkins MA, Hayashi S, O’Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population based study. *Gastroenterology* 2007;133:48–56.
13. Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, Burnett-Hartman AN, Weisenberger DJ, Laird PW et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology*. 2015;148:77-87.
14. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M, Jönsson M, Nilbert M. Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations. *Urology*. 2015;86:1212-7.
15. Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30:4409–4415.
16. Win AK, Lindor NM, Young JP, Macrae FA, Young GP, Williamson E et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1363-72.
17. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302. 1790–175.
18. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:437-49.
19. Bakry D, Aronson M, Durno C, Rimawi H, Farah R, Alharbi QK. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer*. 2014;50:987-96.
20. Green RC, Parfrey PS, Woods MO, Younghusband HB. Prediction of Lynch syndrome in consecutive patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:331-40.
21. Moreira L, Muñoz J, Cuatrecasas M, Quintanilla I, Leoz ML, Carballal S et al. Prevalence of somatic mutl homolog 1 promoter hypermethylation in Lynch syndrome colorectal cancer. *Cancer*. 2015;121:1395-404.

22. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJ. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndromelike tumors. *Gastroenterology* 2014;146:643–646.
23. Castillejo A, Hernández-Illán E, Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Egoavil C, Barberá VM et al. Prevalence of MLH1 constitutional epimutations as a cause of Lynch syndrome in unselected versus selected consecutive series of colorectal cancer patients. *J Med Genet.* 2015;52:498-502.
24. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 2012;49:151-7.
25. Pérez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, Alenda C, Payá A, Brea A et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut* 2012;61:865–872.
26. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality for Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35–41.
27. Heald B, Plesec T, Liu X, Pai R, Patil D, Moline J et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2013;31: 1336–1340.
28. Kovacs ME, Papp J, Szentirmay Z, Otto S, Olah E. Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2009;30:197–203.
29. Guarinos C, Castillejo A, Barberá VM, Pérez-Carbonell L, Sánchez-Heras AB, Segura A et al. EPCAM germ line deletions as causes of Lynch syndrome in Spanish patients. *J Mol Diagn.* 2010;12:765-70.
30. Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, Zapater P, Castillejo A, Barberá VM et al. Risk of Cancer in Cases of Suspected Lynch Syndrome without Germline Mutation. *Gastroenterology.* 2013;144:926-932.
31. Castillejo A, Vargas G, Castillejo MI, Navarro M, Barberá VM, González S et al. Prevalence of germline MUTYH mutations among Lynch-like syndrome patients. *Eur J Cancer.* 2014;50:2241-50.
32. Shiovitz S, Copeland WK, Passarelli MN, Burnett-Hartman AN, Grady WM, Potter JD et al. Characterisation of familial colorectal cancer Type X, Lynch syndrome, and non-familial colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2014;11:598-602.
33. Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Oct 3.
34. Haanstra JF, Vasen HF, Sanduleanu S, van der Wouden EJ, Koornstra JJ, Kleibeuker JH, de Vos Tot Nederveen Cappel WH. Quality colonoscopy and risk of interval cancer in Lynch syndrome. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:1643-9.
35. Vasen HF, Abdurahman M, Brohet R, Langers AM, Kleibeuker JH, van Kouwen M et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2010;138:2300-6.
36. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut.* 2015; 0:1-9 Online first 9/Dec/2015.
37. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf. Consultado 20 de enero de 2017.
38. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6:vi73-vi80.
39. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk–Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015;33:209-17.
40. Tzortzatos G, Andersson E, Soller M, Askmalm MS, Zagoras T, Georgii-Hemming P et al. The gynecological surveillance of women with Lynch syndrome in Sweden. *Gynecol Oncol.* 2015;138:717-22.

41. Yang KY, Caughey AB, Little SE, Cheung MK, Chen LM. A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) Families. *Fam Cancer*. 2011;10:535-43.
42. Myrholm T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* 2008;7:303-307.
43. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378: 2081-2087.
44. Heneghan HM, Martin ST, Winter DC. Segmental vs extended colectomy in the management of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2015;17:382-9.
45. Haanstra JF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Gopie JP, Vecht J, Vanhoutvin SA, Cats A et al. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:653-659.
46. Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJ, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HF, Kampman E. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2012;142:241-7.
47. Botma A, Nagengast FM, Braem MG, Hendriks JC, Kleibeuker JH, Vasen HF, Kampman E. Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. *J Clin Oncol* 2010;28:4346-53.

Poliposis adenomatosa de colon familiar

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de la poliposis adenomatosa familiar clásica y atenuada?
- ¿Cuál es el seguimiento aconsejado en pacientes con poliposis adenomatosa familiar?

1. Introducción

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

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

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

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

Historia natural de la enfermedad

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

2. Método diagnóstico

2.1. Diagnóstico clínico

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

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la PAF clásica y atenuada

PAF clásica	Presencia de más de 100 pólipos adenomatosos	
PAF atenuada:	Más dificultoso. Existen diferentes criterios según autores:	
	Nielsen et al: <ul style="list-style-type: none">• Dos familiares con adenomas en número 10-99 por encima de los 30 años.• Un paciente con adenomas en número 10-99 por encima de los 30 años y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal con pocos adenomas.	Knudsen et al: <ul style="list-style-type: none">• Patrón de herencia autosómico dominante.• Entre 3-99 adenomas a los 20 años o más.

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

- Osteomas (mandíbula y cráneo)
- Anomalías dentales (dientes supernumerarios)
- Quistes epidérmicos y fibromas
- Tumores desmoides

- Lesiones gastroduodenales:
 - Hamartomas, pólipos, adenomas o carcinomas gástricos (riesgo del 0.5%)
 - Adenomas duodenales, carcinoma duodenal y periampular
 - Adenocarcinoma pancreático (riesgo del 2%)
 - Tumores de intestino delgado (adenomas, pólipos linfoides, carcinoma)
- Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR)
- Tumores hepatobiliares (hepatoblastoma infantil, riesgo del 1.6%)
- Tumores del tiroides (carcinoma papilar de tiroides, riesgo del 2%)
- Tumores del SNC (meduloblastoma, riesgo inferior al 1%)
- Adenoma corticoadrenal

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

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

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

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

Existen **3 variantes clínicas** que son las que se describen a continuación:

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

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

2.1.1. Criterios para remitir a la UCGC

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

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

2.2. Diagnóstico genético

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

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

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

Actualmente se discute la clasificación de la PAF clásica asociada únicamente a mutaciones en el gen *APC* y PAF atenuada asociada sólo a herencia recesiva asociada a mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* ya que cada vez se van observando aparentes PAF atenuadas con mutaciones en el gen *APC* y PAF clásicas con mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH*. Se han observado mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* en aproximadamente un 26-29% de los pacientes con 10-100 pólipos y en un 7-29% de los pacientes con 100 a 1.000 pólipos⁹. Estas evidencias nos demuestran la necesidad del estudio de ambos genes en todos los casos de Poliposis Adenomatosa Familiar.

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

El gen *APC* está localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21), contiene 15 exones y codifica para una proteína de 2843 aminoácidos (MIM# 175100). El tipo de herencia ligado al mismo es autosómica dominante. Funciona como un gen supresor de tumores y está implicado en los mecanismos de adhesión celular. Al tratarse de un gen supresor, a nivel celular, es preciso que se adquiera una segunda mutación en el otro alelo para que haya una pérdida completa de la función del gen y se origine un tumor colorrectal. El 95% de las mutaciones condicionan la aparición de una proteína truncada con función anormal (mutaciones deletéreas)¹⁰.

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

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

Las mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* se han identificado sobre todo en familias diagnosticadas de PAF atenuada, aunque también se han detectado en familias con PAF clásica.

En el caso con formas de PAF atenuada puede llegar a explicar hasta una tercera parte de las mismas ⁸⁻¹⁰.

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

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

Los estudios de las pequeñas mutaciones tanto en el gen *APC* como en el gen *MUTYH* requieren la amplificación por PCR del ADN extraído de los leucocitos de la totalidad de las zonas codificantes y de las zonas adyacentes colindantes. El gran tamaño del gen *APC* y el tamaño intermedio del gen *MUTYH* ha impulsado a la aplicación de nuevas técnicas genómicas para el estudio mutacional de los mismos. El procedimiento seguido se basa en la amplificación simultánea de todos los exones y zonas intrónicas colindantes de ambos genes y la posterior secuenciación con métodos de secuenciación de nueva generación (NGS). Las mutaciones u otras variaciones genéticas detectadas que puedan tener relevancia, como las variantes de significado incierto (VOUS) se comprueban posteriormente mediante secuenciación Sanger. En los casos en los que no se detecten mutaciones en los genes *APC* y *MUTYH* se procede al estudio de grandes reordenamientos mediante el procedimiento de MLPA, que en los casos positivos deberán confirmarse mediante RT-PCR ¹⁷⁻¹⁹. La identificación de mutaciones e informe de resultados se hace según se indica en el algoritmo 5.

3. Medidas de reducción de riesgo

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

3.1. Seguimiento

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

Familiares en riesgo de PAF: (individuos en situación de riesgo en los que no ha sido posible conocer si son portadores de mutación en el gen *APC*). El cribado reduce la aparición de cáncer y la mortalidad por cáncer colorrectal. Se debe iniciar el programa de cribado entre los 10-15 años de edad ²² (NE3b/B).

Pruebas basales y que no se repiten:

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

Seguimiento endoscópico:

- Sigmoidoscopia flexible. Se iniciará a la edad referida, se repetirá cada dos años hasta los 40 años, posteriormente cada 3-5 años hasta los 50 años y posteriormente puede suspenderse la vigilancia, según se recoge en la oncoguía del cáncer colorrectal de la Comunitat Valenciana) ²².
- Si en algún momento se detectan pólipos, se realizará una colonoscopia total y el seguimiento y tratamiento pasarán a ser los de un paciente afecto.

Enfermos diagnosticados de PAF de novo (individuos asintomáticos con un resultado del test genético positivo, es decir, portadores de una alteración patogénica en el gen *APC*). Se debe iniciar el programa de cribado entre los 10-15 años de edad¹⁹ (NE 3b/B).

Pruebas basales y que no se repiten:

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

Seguimiento endoscópico:

- Sigmoidoscopia flexible bienal comenzando a los 10-15 años. En el momento en que se identifiquen pólipos adenomatosos se realizarán colonoscopias anuales hasta el momento de la cirugía²¹ (NE 3b/B).

Familias con poliposis atenuada: se recomienda un protocolo de vigilancia diferente, ya que la edad media de desarrollo de cáncer está alrededor de los 55 años y nunca se observan por debajo de los 20 años. Se recomienda inicio de la vigilancia a los 18-20 años. Debido a la

predilección del colon derecho por los pólipos se debe iniciar con colonoscopia. Se presenta un resumen en la siguiente tabla²¹ (NE 3b/B):

Tabla 5. Protocolos de vigilancia en familias con PAF clásica y atenuada

	Tipo prueba	Límite inferior de inicio	Intervalo
PAF clásica	Sigmoidoscopia	10-15 años	2 años
PAF Atenuada	Colonoscopia	18-20 años	2 años

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

- Si se ha realizado una colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal, rectoscopia cada 6-12 meses, según los hallazgos. En casos seleccionados puede ofrecerse el tratamiento con sulindac o celecoxib para reducir el número de pólipos, aunque ello no permite obviar el cribado.
- Si se ha realizado una colectomía total con reservorio ileoanal, ileoscopia cada 1-3 años en función de que exista transformación adenomatosa²¹ (NE 3b/B).

Situaciones extracolónicas

- Vigilancia y manejo del tracto gastrointestinal superior:
- Los adenomas duodenales se detectan entre el 50% y el 90% de los casos. Se suele catalogar su severidad mediante la clasificación de Spigelman:

Tabla 6. Clasificación de Spigelman de pólipos duodenales en PAF

Criterio	1 punto	2 puntos	3 puntos
Número de pólipos	1-4	5-20	>20
Tamaño en mm.	1-4	5-10	>10
Histología	Tubular	Tubulovelloso	Velloso
Displasia	Media	Moderada	Severa

ESTADIO 0: 0 puntos

ESTADIO 1: 1-4 puntos

ESTADIO 2: 5-6 puntos

ESTADIO 3: 7-8 puntos

ESTADIO 4: 9-12 puntos

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

Tabla 7. Estadio de Spigelman

Estadio de Spigelman	Intervalo de vigilancia
0/I	5 años
II	3 años
III	1-2 años
IV	Considerar cirugía

En los grupos descritos en el apartado 2, la gastroduodenoscopia y endoscopia de la ampolla de Vater deben realizarse a partir de los 25-30 años. Se recomienda tomar biopsias a ciegas de la ampolla de Vater para descartar cambios adenomatosos²¹ (NE 4/C).

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

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

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

- Polipectomía endoscópica de los más grandes (>1cm) o de los que presentan displasia grave.
- En caso de no ser posible el control endoscópico, el tratamiento recomendado es el quirúrgico: duodenotomía con polipectomía o ampulectomía e incluso duodenopancreatectomía cefálica con preservación del píloro y anastomosis pancreatogástrica. El tratamiento de los pólipos ampulares es difícil ya que la polipectomía está dificultada por la existencia del orificio de la papila²¹ (NE 4/C).

Manejo de tumores desmoides

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

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

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

3.2. Quimioprevención

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

Estos fármacos tienen pues un papel como terapia adyuvante a la cirugía y junto a una correcta vigilancia endoscópica en pacientes con pólipos residuales. Nunca es una alternativa a la cirugía. Deben emplearse sólo en pacientes seleccionados y sin patología cardiovascular destacable²¹ (NE 4/C).

3.3. Cirugía reductora de riesgo

El tratamiento del paciente con PAF debe ir dirigido a evitar las causas más frecuentes de morbimortalidad: cáncer colorrectal, cáncer duodenal y tumores desmoides²² (NE 4/C).

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

Existen dos técnicas para tratar los pacientes diagnosticados de PAF:

- Colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal: la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal es técnicamente sencilla, con una mortalidad casi nula y morbilidad baja. Los resultados funcionales son excelentes en prácticamente todos los pacientes, y no existe

riesgo de disfunción sexual o urinaria. El principal inconveniente es que, al conservar mucosa rectal, persiste el riesgo de carcinoma (13-59% a los 25 años según las series)¹⁷ (NE 4/C).

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

En un reciente metanálisis se han comparado los resultados de ambas en relación a la calidad de vida²²: El control de esfínteres es mejor en los pacientes tratados con anastomosis ileorrectal. La urgencia fecal es superior también en este grupo. La función sexual, restricciones dietéticas o complicaciones postoperatorias no fueron diferentes entre ambos grupos. El cáncer rectal apareció sólo en el grupo tratado con anastomosis ileorrectal.

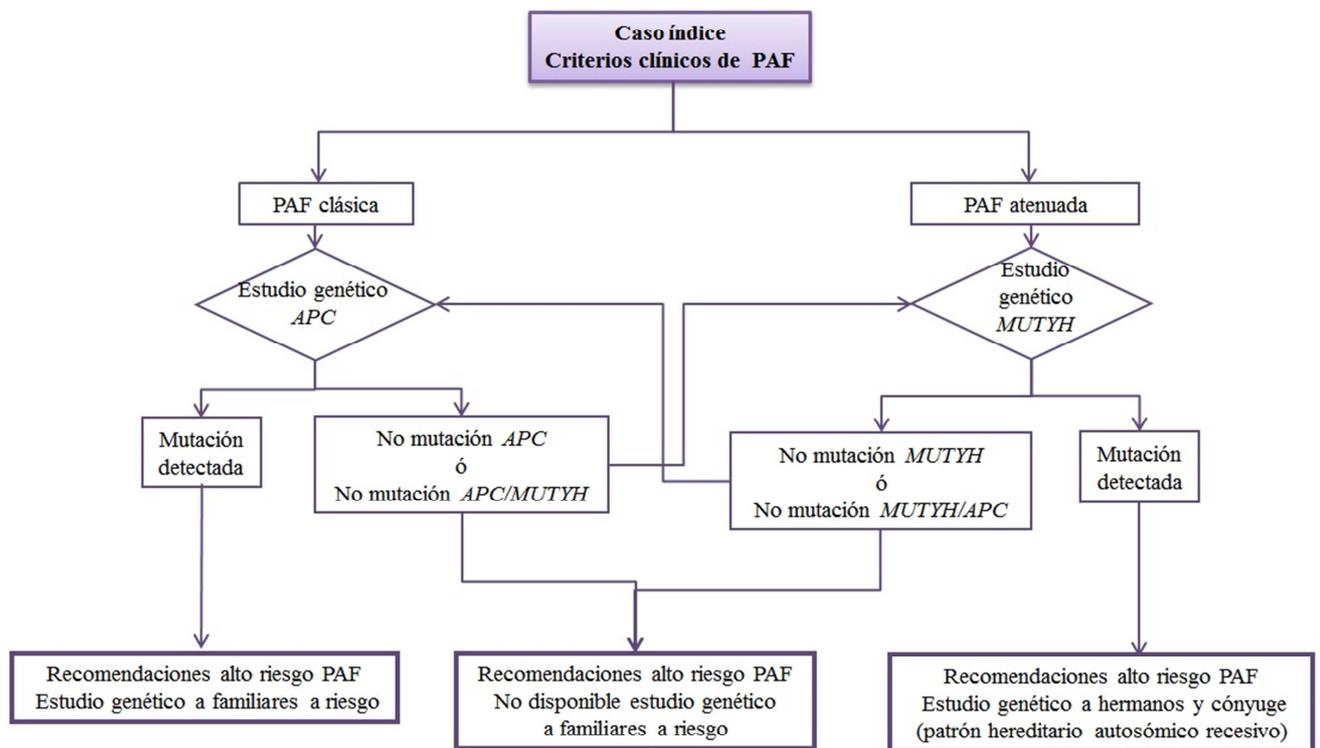
Por lo anterior debe reservarse la técnica de reservorio ileoanal para las situaciones de afectación rectal importante (más de 15-20 adenomas). La afectación sobre la capacidad reproductiva en mujeres es mayor tras una intervención tipo reservorio ileoanal. En mujeres con deseos reproductivos este factor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

3.4. Otros.

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

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

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



Algoritmo 5. Diagnóstico genético y seguimiento de la poliposis adenomatosa de colon familiar

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
PAF clásica		
El cribado reduce la aparición de cáncer y la mortalidad por cáncer colorrectal	3b	B
En individuos con PAF <i>de novo</i> , el control colonoscópico debería empezar de forma regular a los 10-15 años y con intervalo bienal.	3b	B
Simoidoscopia flexible bienal comenzando a los 10-15 años. En el momento en que se identifiquen pólipos adenomatosos se realizarán colonoscopias anuales hasta el momento de la cirugía.	3b	B
El control endoscópico de la afectación duodenal debería iniciarse no más tarde de los 30 años entre los 25-30 años.	4	C
PAF atenuada		
El control colonoscópico debería empezar de forma regular a los 18-20 años y realizarse cada 2 años.	3b	B
Poliposis asociada al gen <i>MUTYH</i>		
Comenzar la vigilancia a la misma edad que en la PAF atenuada (18-20 años)	3b	B

Recomendaciones de seguimiento tras cirugía	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
PAF clásica		
Pacientes sometidos a colectomía profiláctica con anastomosis ileorrectal o reservorio ileoanal, realizar ileoscopia cada 1-3 años en función de que exista transformación adenomatosa	3b	B

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

Recomendaciones de tratamiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
PAF clásica		
El tratamiento del paciente con PAF debe ir dirigido a evitar las causas más frecuentes de morbimortalidad: CCR, cáncer duodenal y tumores desmoides.	4	C
Ante afectación duodenal grave se recomienda duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica y anastomosis pancreo-gástrica	4	C
Los tumores desmoides deben tratarse en primer lugar con AINES asociados a Tamoxifeno. Sulindac 300 mg en combinación con tamoxifeno (40-120 mg). La cirugía es controvertida y debe reservarse para complicaciones graves para el paciente.	3b	B

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

Referencias bibliográficas

1. Nallamilli BR, Hegde M. Detecting APC Gene Mutations in Familial Adenomatous Polyposis (FAP). *Curr Protoc Hum Genet*. 2017 Jan 11;92:10.8.1-10.8.16.
2. Kerr SE, Thomas CB, Thibodeau SN, Ferber MJ, Halling KC. APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: a review of the Mayo Clinic experience with 1591 consecutive tests. *J Mol Diagn*. 2013 Jan;15(1):31-43
3. Buecher B. Colorectal adenomatous polyposis syndromes: Genetic determinism, clinical presentation and recommendations for care. *Bull Cancer*. 2016 Feb;103(2):199-209. doi: 10.1016/j.bulcan.2015.10.019. Epub 2016 Jan 19.
4. Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct 3. pii: S1542-3565(16)30859-X. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.148.
5. Li FF, Liu Z, Yan P, Shao X, Deng X, Sam C, Chen YG, Xu YP, Wang XS, Wang GY, Liu SL. Identification of a novel mutation associated with familial adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Int J Mol Med*. 2015 Oct;36(4):1049-56. doi: 10.3892/ijmm.2015.2303. Epub 2015 Aug 5.
6. Large deletions of the APC gene in 15% of mutation-negative patients with classical polyposis (FAP): a Belgian study. Michils G, Tejpar S, Thoelen R, van Cutsem E, Vermeesch JR, Fryns JP, Legius E, Matthijs GHum Mutat. 2005;25(2):125.
7. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL, Zhang J, Luz J, Rowan AJ, Spain SL, Thirlwell C, Howarth KM, Jaeger EE, Robinson J, Volikos E, Silver A, Kelly G, Aretz S, Frayling I, Hutter P, Dunlop M, Guenther T, Neale K, Phillips R, Heinimann K, Tomlinson IP. *Gut*. 2006;55(10):1440.
8. Genotype-phenotype correlation between position of constitutional APC gene mutation and CHRPE expression in familial adenomatous polyposis. Wallis YL, Macdonald F, Hultén M, Morton JE, McKeown CM, Neoptolemos JP, Keighley M, Morton DG. *Hum Genet*. 1994;94(5):543.
9. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, Breuning MH, Wijnen JT, Tops CM, Vasen HF. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet*. 2007 May;71(5):427-33.
10. Hutter P, Rey-Berthod C, Chappuis PO, Couturier A, Membrez V, Murphy A, Joris F, Schorderet DF, Delozier-Blanchet C, Soravia C. Molecular and clinical characteristics in 32 families affected with familial adenomatous polyposis. *Hum Mutat*. 2001 Dec;18(6):550.
11. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003 Feb 27;348(9):791-9.
12. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, Viel A, Fornasarig M, Arrigoni A, Gentile M, Ponz de Leon M, Anselmi L, Mareni C, Bruzzi P, Varesco L. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer*. 2004 May 1;109(5):680-4.
13. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, Weiss MM, Wagner A, van der Klift H, Kloosterman S, Houwing-Duistermaat JJ, Aalfs CM, Ausems MG, Bröcker-Vriends AH, Gomez Garcia EB, Hoogerbrugge N, Menko FH, Sijmons RH, Verhoef S, Kuipers EJ, Morreau H, Breuning MH, Tops CM, Wijnen JT, Vasen HF, Fodde R, Hes FJ. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet*. 2005 Sep;42(9):e54.
14. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet*. 2001 Apr;10(7):721-33. Review.
15. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, Hodges AK, Davies DR, David SS, Sampson JR, Cheadle JP. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002 Feb;30(2):227-32.
16. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Pagenstecher C, Mangold E, Caspari R, Propping P, Friedl W. Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis. *J Med Genet*. 2005 Feb;42(2):185-92.
17. Michils G, Tejpar S, Thoelen R, van Cutsem E, Vermeesch JR, Fryns JP, Legius E, Matthijs G. Large deletions of the APC gene in 15% of mutation-negative patients with classical polyposis (FAP): a Belgian study. *Hum Mutat*. 2005 Feb;25(2):125-34.
18. Septer S, Lawson CE, Anant S, Attard T. Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. *Fam Cancer*. 2016 Jul;15(3):477-85.

19. Lawson CE, Attard TM, Dai H, Septer S. Genetic Counselor Practices Involving Pediatric Patients with FAP: an Investigation of their Self-Reported Strategies for Genetic Testing and Hepatoblastoma Screening. *J Genet Couns.* 2016 Dec 3.
20. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Møller P, Myrthøi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. *Gut.* 2008;57(5):704.
21. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J, Phillips RK, Tekkis PP. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ilealpouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 2006 Apr;93(4):407-17.
22. *Oncoguía del cáncer colorrectal de la Comunitat Valenciana*”. Edita: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat ISBN: 978-482-4756-9. Primera edició, 2007.

Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y carcinoma medular de tiroides

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la indicación del estudio genético en pacientes con carcinoma medular de tiroides?
- ¿Cuáles son las medidas de vigilancia en los portadores de mutación del gen *RET*?
- ¿Cuáles son las medidas de reducción de riesgo y edades de las mismas?

1. Introducción

Diversos tipos de mutaciones del oncogén *RET* causan tres síndromes autosómicos dominantes: la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN 2A), la MEN 2B y el carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). Las manifestaciones de MEN-2A (MIM# 171400) incluyen el carcinoma medular de tiroides (CMT), el hiperparatiroidismo y el feocromocitoma. Los pacientes con un síndrome MEN-2B (MIM#162300) presentan CMT y feocromocitoma, y también pueden sufrir anomalías en el desarrollo. Los pacientes con un CMTF (MIM#155240) presentan CMT sin manifestaciones extratiroides. En alrededor del 50% de los casos de MEN 2B no hay antecedentes familiares, tratándose de mutaciones *de novo* en línea germinal. Por otro lado, hay un 12% de familias con CMTF en las que no puede detectarse ninguna mutación del *RET*¹.

2. Método diagnóstico

2.1. Diagnóstico clínico

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

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

Carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF): sólo carcinoma medular.

Criterios clínicos-biológicos de CMTF:

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

Existe indicación para el estudio mediante secuenciación directa del oncogén *RET* ante distintos supuestos² (NE 4/C):

2.1.1. Criterios para remitir a las UCGC:

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

2.2. Diagnóstico genético

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

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

La edad de diagnóstico de CMT en el MEN2A es alrededor de los 30 años de edad, siendo más precoz en el 2B^{3,4}.

3. Medidas de reducción de riesgo

3.1. Seguimiento

En los pacientes con CMT y niveles previos elevados de calcitonina y CEA (antígeno carcinoembrionario) se realiza para el seguimiento una ecografía cervical anual y control de los niveles de calcitonina y CEA con periodicidad bienal^{5,6} (NE 4/C).

La vigilancia en los pacientes positivos también presenta diferentes matices según la mutación detectada tanto en los pacientes con feocromocitoma como con hiperparatiroidismo^{5,6} (NE 4/C).

Tabla 8. Seguimiento en pacientes con feocromocitoma

Genotipo <i>RET</i> (Mutación en codón)	Recomendaciones
634, 918	Desde los 5 años de edad y al menos una vez al año: metanefrinas en suero o en orina de 24 horas.
533,609,611,618,620,630,633, 666,768,790,791,804,891	Desde los 10 años de edad bienal: metanefrinas en suero o en orina de 24 horas.

Tabla 9. Seguimiento en pacientes con hiperparatiroidismo

Genotipo <i>RET</i> (Mutación en codón)	Recomendaciones
634	Calcio sérico y PTH anual.
609,611,618,620,790,791	Desde los 10 años bienal
768,804,891	Hiperparatiroidismo infrecuente.
883,918,922 (MEN2B)	Hiperparatiroidismo no es una característica.

3.2. Cirugía reductora de riesgo

Se recomienda la tiroidectomía profiláctica en la infancia en todos los portadores de mutaciones del *RET*: antes de los 5 años para el MEN 2A, antes de los 6 meses de vida para el MEN 2B, y más tardíamente para los CMTF⁵⁻⁷. Posteriormente se les recomienda una vigilancia bioquímica para detectar la posible aparición de un feocromocitoma o un hiperparatiroidismo y exploraciones de imagen (TAC abdominal). En los familiares en los que se comprueba que no son portadores de la mutación familiar, no es necesaria ninguna otra evaluación⁸⁻¹⁰.

Existen diferentes recomendaciones de edad de la tiroidectomía según las mutaciones detectadas, en la tabla de abajo se presenta un resumen de las mismas⁵⁻⁷.

Tabla 10. Edades de valoración de la tiroidectomía profiláctica según la mutación detectada^{5,6}.

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

Recomendaciones de estudio (secuenciación directa del oncogén <i>RET</i>)	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
1. Caso único de carcinoma medular de tiroides en una familia diagnosticado por debajo de los 70 años. 2. Carcinoma medular de tiroides en edad temprana (<50 años), multifocales o bilaterales. 3. Feocromocitoma en edad temprana o bilateral. 4. Asociación en un mismo paciente de CMT y feocromocitoma o con otras características del MEN: hiperplasia paratiroidea, neurofibromas bucales, hábito marfanoide, etc. 5. Asociación en miembros de la misma familia de cualquiera de las neoplasias antedichas.	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Carcinoma Medular de tiroides		
Ecografía cervical anual y control de los niveles de calcitonina y CEA con periodicidad bienal.	4	C

Recomendaciones de seguimiento		Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Feocromocitoma			
Mutación en codón	Recomendación		
634, 918	Desde los 5 años de edad y al menos una vez al año: metanefrinas en suero o en orina de 24 horas.	4	C
533,609,611,618,620,630,633,666,768,790,791,804,891	Desde los 10 años de edad bienal: metanefrinas en suero o en orina de 24 horas.	4	C

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

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

Referencias bibliográficas

1. Pappa, T. & Alevizaki, M. Management of hereditary medullary thyroid carcinoma: Endocrine (2016) 53: 7. doi:10.1007/s12020-016-0873-1
2. T. Pappa, The role of genetic screening in medullary thyroid cancer: a clinician's view on the recent ATA guidelines. Expert Rev Endocrinol Metab 10(4), 345–347 (2015). doi:10.1586/17446651.2015.1057121
3. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. the american thyroid association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015
4. A Machens, K. Lorenz, C. Sekulla, W. Hoppner, K. Frank-Raue, F. Raue, H. Dralle, Molecular epidemiology of multiple endocrine neoplasia 2: implications for RET screening in the new millenium. Eur. J. Endocrinol. 168(3), 307–314 (2013).
5. Frank-Raue K, Raue F. Hereditary Medullary Thyroid Cancer Genotype-Phenotype Correlation. Recent Results Cancer Res. 2015;204:139-56.
6. Langenbecks A, Niederle B, Sebag F, Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease--a consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Arch Surg. 2014 Feb;399(2):185-97.
7. Li Y, Simonds WF. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism Endocr Relat Cancer. 2015 Jun;23(6):R229-47
8. Pelizzo MR, Torresan F, Boschin IM, Nacamulli D, Pennelli G, Barollo S, Rubello D, Mian C. Early, Prophylactic Thyroidectomy in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma: A 26-year Monoinstitutional Experience. Am J Clin Oncol. 2015 Oct;38(5):508-13. doi: 10.1097/COC.0b013e3182a78fec.
9. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. Oncologist. 2013;18(10):1093-100.
10. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, Williams GR. 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2013 Jan;1(4):216-31.

Síndrome de Von Hippel-Lindau

Preguntas a responder:

- *¿Cuáles son los criterios diagnósticos del síndrome de Von Hippel-Lindau?*
- *¿Cuáles son las medidas de seguimiento de los portadores de mutación en el gen VHL?*

1. Introducción

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

2. Método diagnóstico

2.1. Diagnóstico clínico

Se dividen en dos grupos según presencia/ausencia de feocromocitoma

Tipo 1: familias con escasa aparición de feocromocitomas

Tipo 2: familias con elevado número de feocromocitomas

2A: bajo número de carcinomas renales

2B: elevado número de carcinomas renales

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

2.1.1. Criterios para remitir a las UCGC

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

- Hemangioblastoma del sistema nervioso central junto a angioma/hemangioblastoma de retina.
- Hemangioblastoma del sistema nervioso central o angioma/hemangioblastoma de retina junto a alguna de las siguientes:
 - Quistes renales, pancreáticos o hepáticos
 - Feocromocitoma
 - Cáncer renal
- Historia familiar junto a uno de los siguientes:
 - Hemangioblastoma del sistema nervioso central
 - Angioma/hemangioblastoma de retina
 - Quistes renales, pancreáticos o hepáticos
 - Feocromocitoma
 - Cáncer renal

2.2. Diagnóstico genético

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

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

El Síndrome de Von Hippel-Lindau es causado por mutaciones en el *VHL*, situado en el cromosoma 3p25.5. El estudio completo implica la extracción de DNA, la realización de al menos 6 reacciones de secuenciación y el estudio de deleciones (mediante PCR cuantitativa y/o Southern blot). Para estos pacientes se recomiendan complejas pautas de vigilancia⁶.

3. Medidas de reducción de riesgo

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

Régimen de Cambridge: (NE 4/C)²

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Régimen de Cambridge		
Examen físico, catecolaminas en orina de 24 horas y citología urinaria anual.	4	C
Examen oftalmológico anual hasta los 60 años.	4	C
Angiografía ocular hasta los 60 años.	4	C
Ecografía renal anual.	4	C
TAC abdominal trienal desde los 20 años hasta los 65 años.	4	C
En niños se realiza: exploración física, eco abdominal, catecolaminas en orina y fondo de ojo anuales hasta los 16 años. A partir de esa edad, añadir también RM cerebral anual y posteriormente quinquenal hasta los 60 años.	4	C

Régimen de la VHL Alliance: (NE 5/D)²

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Entre el año y los 4 años de edad		
Anualmente: <ul style="list-style-type: none"> Examen de la retina por un oftalmólogo con experiencia en esta enfermedad. Examen físico pediátrico que incluya síntomas neurológicos, nistagmus, estrabismo, alteraciones pupilares, visión, tensión arterial, audición. 	5	D
Entre los 5 y los 15 años de edad		
Anualmente: <ul style="list-style-type: none"> Examen de la retina por un oftalmólogo con experiencia en esta enfermedad. Examen físico pediátrico que incluya síntomas neurológicos, nistagmus, estrabismo, alteraciones pupilares, visión, tensión arterial, audición. Test para metanefrinas en orina de 24 horas o en suero. Ecografía abdominal anual desde los 8 años. RMN o TAC solo si hay alteraciones bioquímicas. 	5	D
Cada dos/tres años: <ul style="list-style-type: none"> Audiometría completa por un especialista en audiología, si hay pérdida auditiva, tinnitus o vértigo debe hacerse anualmente. Una RMN basal del SNC entre los 8-14 años. 		
Desde los 16 años de edad		
Anualmente: <ul style="list-style-type: none"> Examen de la retina por un oftalmólogo con experiencia en esta enfermedad. Examen físico por un médico experto en VHL. Test para metanefrinas en orina de 24 horas o en suero. Ecografía abdominal de calidad o RMN de abdomen para valorar riñón, páncreas y glándulas adrenales.	5	D
Cada dos años: <ul style="list-style-type: none"> Audiometría completa por un especialista en audiología. RMN cerebral y medular con contraste con cortes centrados en fosa posterior. 	5	D

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

Referencias bibliográficas

1. Structured assessment and followup for patients with hereditary kidney tumour syndromes. Lattouf JB, Pautler SE, Reaume MN, Kim RH, Care M, Green J, So A, Violette PD, Saliba I, Major P, Silver S, Leicht R, Basiuk J, Tanguay S, Jewett MA, Drachenberg D; Kidney Cancer Research Network of Canada. *Can Urol Assoc J*. 2016 Jul-Aug;10(7-8):E214-E222. doi: 10.5489/cuaj.3798.
2. Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition. Binderup ML, Bisgaard ML, Harbud V, Møller HU, Gimsing S, Friis-Hansen L, Hansen Tv, Bagi P, Knigge U, Kosteljanetz M, Bøgeskov L, Thomsen C, Gerdes AM, Ousager LB, Sunde L; Danish vHL Coordination Group. *Dan Med J*. 2013 Dec;60(12):B4763.
3. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review: Maher ER, Neumann HP, Richard S. *Eur J Hum Genet*. 2011 Jun;19(6):617-23. doi: 10.1038/ejhg.2010.175. Review. PMID:21386872
4. Von Hippel-Lindau disease. An update on the clinico-pathologic and genetic aspects Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H. *Adv Anat Pathol* 2008;15(3):165-171.
5. Genetic testing and tumor surveillance for children with cancer predisposition syndromes. Rao A, Rothman J, Nichols KE. *Curr Opin Pediatr*. 2008 Feb;20(1):1-7.
6. Woodward ER, Maher ER. Review: Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. [*Endocr Relat Cancer*. 2006.13(2):415-25.

Síndrome de retinoblastoma hereditario

Preguntas a responder:

- *¿Cuándo se plantea el estudio genético de los pacientes afectados de retinoblastoma?*
- *¿Cuál es el seguimiento de los portadores de mutación en el gen RB1?*

1. Introducción

El retinoblastoma (MIM#180200) es la neoplasia más frecuente del ojo durante la infancia, y la tercera en frecuencia en todas las edades, siguiendo al melanoma y al carcinoma metastático. Representa del 2,5 al 4% de todos los cánceres pediátricos, pero al 11% de los cánceres en el primer año de vida. La incidencia global descrita para el mismo oscila entre 1/13.500 - 1/25.000 nacidos vivos¹.

Se origina en las células fetales de la retina (los retinoblastos); estas células no completan su maduración hasta aproximadamente los 3 años de edad. Es durante este periodo, cuando existe mayor riesgo de eventos oncogénicos. La mayor parte de los casos bilaterales se diagnostican en los primeros 12 meses de vida, y la mayoría de los casos unilaterales antes de los 18 meses. Así que en 2/3 de los casos el tumor se diagnostica antes de los 2 años de vida, y el 95% de ellos antes de los 5 años².

Clínica

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

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

El signo de presentación más frecuente es la leucocoria, que en algunos casos es documentada en fotografía. El segundo signo es el estrabismo, que suele correlacionarse con afectación macular. Algunos tumores avanzados localmente pueden asociarse a glaucoma, desprendimiento de retina o siembra vítrea. El enfoque terapéutico va a depender de la extensión de la enfermedad dentro del ojo.

En algunos casos bilaterales, puede asociarse un tumor intracraneal, también llamado Retinoblastoma Trilateral (aunque suele presentarse meses después del diagnóstico del retinoblastoma). El éxito del tratamiento depende de un diagnóstico precoz, cuando el tumor es todavía intraocular, así que es muy importante que el pediatra de atención primaria realice un buen screening⁴.

El estadiaje de Reese-Ellsworth (R-E) está aceptado como estándar para el tumor intraocular, divide los ojos en 5 grupos según el tipo de lesiones, número y localización, así como la presencia o no de siembra vítrea. En aquellos casos, en los que el ojo es enucleado, se realiza estudio anatomopatológico para conocer las características histopatológicas⁵. Aunque existe discusión sobre las implicaciones pronósticas, sí existe consenso en que la afectación de la coroides, la esclera o del nervio óptico, parece relacionarse más con metástasis a distancia, por lo que estos pacientes recibirán un tratamiento más agresivo^{6,7}. Para el estadiaje extraocular existen varios sistemas, uno de los más conocidos es el del Hospital St Jude.

2. Método diagnóstico

2.1. Diagnóstico clínico

2.1.1. Criterios para remitir a las UCGC

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

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

3. Medidas de reducción de riesgo

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

3.1. Seguimiento

Todos los niños con padres o parientes afectados de RTB en los que no se haya podido descartar la mutación de forma directa (no posible estudio o resultados no informativos) deben ser vigilados por un oftalmólogo desde el nacimiento y cada 4 meses hasta los cuatro años de edad. (NE 4/C)^{8,9}.

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

Aquellos pacientes con retinoblastoma hereditario tienen riesgo de desarrollar el llamado Retinoblastoma trilateral, que se asocia a pineoblastoma, con muy mal pronóstico (fallecen en menos de 9 meses por diseminación meníngea), por lo que precisan un tratamiento precoz y muy agresivo⁴. Por ello es necesario un seguimiento estricto con RMN seriadas.

Además, existe un riesgo de un 25% de presentar nuevos tumores malignos primarios¹⁰⁻¹³ (osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, melanoma y tumores cerebrales) a lo largo de la vida. La incidencia acumulada de los segundos cánceres en pacientes con mutaciones germinales del *RBI* aumenta con la radioterapia, llegando a un 40-60% a los 50 años de edad, el riesgo también se correlaciona con la edad a la que fue irradiado, siendo máximo durante el primer año de vida. El 60-70% de los tumores aparecen en el área de la cabeza y cuello, siendo el más común el osteosarcoma seguido de los tumores de partes blandas. El retraso de la radioterapia es el objetivo del actual tratamiento del RB, mediante quimiorreducción y agresivos tratamientos locales, de este modo se permite un adecuado crecimiento del macizo facial y las órbitas, reduciendo el grado de deformidades faciales.

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

En resumen, el seguimiento a largo plazo de los supervivientes ha de realizarse por un equipo especializado y multidisciplinar, compuesto por oncólogos, oftalmólogos y neurorradiólogos. Se debe realizar RMN para vigilar el desarrollo de pinealoblastomas.

También hay que hacer especial hincapié en estos supervivientes en evitar la exposición a carcinógenos (tabaco, alcohol) y en las medidas higiénico-dietéticas para disminuir riesgo de cáncer (deporte, evitar sobrepeso). Se debe realizar un seguimiento a largo plazo de las segundas neoplasias, cuyo riesgo oscila entre el 35-40% a los 50 años de edad, siendo mayor el riesgo en los que recibieron radioterapia antes del año de edad. La mediana de edad de aparición

de los tumores fue 3 años para los PNET (tumor neuroectodérmico primitivo), 13 para los sarcomas, 27 para los melanomas, 29 para los carcinomas (vejiga, piel, pulmón)¹⁰⁻¹³.

3.2. Cirugía reductora de riesgo y quimioprevención

El objetivo del tratamiento del Retinoblastoma^{2,3} debe ser curar el tumor y preservar la visión con los mínimos efectos secundarios a largo plazo. El tratamiento se basa en la enucleación, tratamiento focal, quimioterapia, placas epiesclerales y radioterapia externa.

Enucleación: Grandes tumores que ocupan toda la cámara vítrea, glaucoma, tumor en cámara anterior. Posteriormente, se colocarán implantes oculares para permitir el adecuado crecimiento de la órbita.

Tratamiento focal: Normalmente combinado con quimioterapia, debido a un efecto sinérgico. Existen varias modalidades: fotocoagulación con láser argón, crioterapia, termoterapia transpupilar. Cada una es utilizada dependiendo del tipo de tumor y su localización. En general, el 70-80% de los tumores se pueden controlar con estas técnicas.

Quimioterapia:

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

Radioterapia:

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

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

Recomendaciones de seguimiento		Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Oftalmoscopia indirecta			
Primer año	Cada 2-3 meses	4	C
Segundo año	Cada 3-4 meses		
Tercer a quinto año	Cada 6 meses		
Después del quinto año	Anual		

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez-Galindo C, Wilson MW, Chantada G, Fu L, Qaddoumi I, Antoneli C, Leal-Leal C, Sharma T, Barnoya M, Epelman S, Pizzarello L, Kane JR, Barfield R, Merchant TE, Robison LL, Murphree AL, Chevez-Barrios P, Dyer MA, O'Brien J, Ribeiro RC, Hungerford J, Helveston EM, Haik BG, Wilimas J. Retinoblastoma: one world, one vision. *Pediatrics*. 2008 Sep; 122(3):e763-70.
2. Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, de Davila MT, Rodríguez-Galindo C, Chintagumpala M, Chévez-Barrios P; International Retinoblastoma Staging Working Group. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Aug; 133(8):1199-202.
3. Chantada G, Doz F, Antoneli CB, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, Grabowski E, Leal-Leal C, Rodríguez-Galindo C, Schwartzman E, Popovic MB, Kremens B, Meadows AT, Zucker JM. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Nov; 47(6): 801-5.
4. Guérin S, Hawkins M, Shamsaldin A, Guibout C, Diallo I, Oberlin O, Brugières L, de Vathaire F. Treatment-adjusted predisposition to second malignant neoplasms after a solid cancer in childhood: a case-control study. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2833-9.
5. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, Gronsdahl P, White A, Chan HS, Gallie BL. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1436-46. doi:10.1016/S0140-6736(11)61137-9. Epub 2012 Mar 12. Review. PubMed PMID: 22414599.
6. Parareda A, Català J, Carcaboso AM, Sola T, Cruz O, Díaz J, Salvador H, de Torres C, Álvarez-Sampson A, Suñol M, Vinent J, Guimaraens L, Prat J, Mora J. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Challenges of a prospective study. *Acta Ophthalmol*. 2014 May;92(3):209-15.
7. de Graaf P, Göricke S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P, Castelijns JA, Brisse HJ; European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol*. 2012 Jan;42(1):2-14.
8. Wong JR, Morton LM, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Sampson JN, Kleinerman RA. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3284-90.
9. Dommering CJ, Marees T, van der Hout AH, Imhof SM, Meijers-Heijboer H, Ringens PJ, van Leeuwen FE, Moll AC. RB1 mutations and second primary malignancies after hereditary retinoblastoma. *Fam Cancer*. 2012 Jun;11(2):225-33.
10. Marees T, Moll AC, Imhof SM, et al. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1771.
11. MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, et al. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004. *Br J Cancer* 2013; 108:2455.
12. Woo KI, Harbour JW. Review of 676 second primary tumors in patients with retinoblastoma: association between age at onset and tumor type. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:865.
13. Rodríguez-Galindo C, Chantada GL, Haik BG, Wilson MW. Treatment of Retinoblastoma: Current Status and Future Perspectives. *Curr Treat Options Neurol*. 2007 Jul; 9(4): 294-307.

Síndrome de Cowden

Preguntas a responder:

¿Las mujeres/hombres portadores de mutación *PTEN* tienen riesgo de otros tumores y hay que modificar su seguimiento?

1. Introducción

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

El SC fue descrito por primera vez en 1963 por Lloyd y Denis y recibe el nombre de la familia en la que se identificó. Se caracteriza por la aparición de hamartomas múltiples en diversos órganos, lesiones mucocutáneas y alto riesgo de presentar tumores benignos y/o malignos del tracto gastrointestinal, tiroides, mama, endometrio y sistema nervioso central. Puede aparecer en ambos sexos, aunque predomina en mujeres y suele diagnosticarse en la tercera década de la vida. Afecta a 1 de cada 200.000 individuos y su herencia es de tipo autosómica dominante, con una penetrancia cercana al 90%. No se ha evidenciado fenómeno de anticipación.

Pese a que tradicionalmente se ha reportado que el 80% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de SC presentan una mutación en el gen supresor tumoral *pTEN* que se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.3), se ha objetivado en estudios de mayor volumen de pacientes que ese porcentaje desciende a un 30-35%^{1,2}.

2. Método diagnóstico

El diagnóstico de presunción se basa eminentemente en signos clínicos pero el diagnóstico definitivo sólo se hace cuando se identifica una mutación en *PTEN*.

2.1. Diagnóstico clínico

Se han establecido unos criterios diagnósticos que se fundamentan en los publicados por Eng en el año 2000 y se actualizan anualmente por las recomendaciones del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)^{1,3-4}.

2.1.1. Criterios para remitir a las UCGC

Los criterios clínicos para remitir a los pacientes a las UCGC se dividen en tres categorías:

1. Criterios patognomónicos

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

2. Criterios mayores

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

3. Criterios menores

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

Otros hallazgos comunes incluyen quistes benignos ováricos, malformaciones neurológicas, retraso mental y disfunción inmune. Un estudio reciente ha demostrado una prevalencia de melanoma de 6% en los pacientes con SC⁵

2.1.2. Diagnóstico del SC basado en los criterios clínicos previos

Para establecer el diagnóstico de SC se requiere que el individuo cumpla uno de los siguientes criterios (*International Cowden Syndrome Consortium (ICSC)*)

Tabla 11. Criterios clínicos del síndrome de Cowden

<p>1. Individuo sin antecedentes familiares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones patognomónicas mucocutáneas, (se requiere la presencia de uno): <ul style="list-style-type: none"> - Seis o más pápulas faciales, de las que tres o más deben ser tricolemomas, o - Pápulas cutáneas faciales + papilomatosis de la mucosa oral, o - Papilomatosis de la mucosa oral + queratosis acral, o - Seis o más queratosis palmo-plantar, o • Dos o más criterios mayores (uno debe ser macrocefalia o enfermedad de Lhermitte-Duclos) • Un criterio mayor y al menos tres criterios menores, o • Al menos cuatro criterios menores
<p>2. Familiares de un individuo ya diagnosticado de SC:</p> <p>En una familia en la que al menos un individuo reúne criterios de síndrome de Cowden, en otros familiares se considera que tienen un diagnóstico de SC si cumplen cualquiera de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterios patognomónicos, o • Cualquiera de los criterios mayores con o sin criterios menores o • Dos criterios menores, o • Cuadro compatible con síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

En la última actualización de las guías NCCN *Guidelines del (National Comprehensive Cancer Network)* añaden como **criterios mayores** la presencia de:

- Hamartomas gastrointestinales, incluyendo ganglioneuromas
- Pigmentación macular del pene

- Presencia de múltiples lesiones mucocutáneas (cualquiera de las siguientes):
 - Tricolemomas (3 o más, uno al menos biopsiado)
 - Queratosis acral (3 o más queratosis palmoplantar o pápulas hiperqueratósicas acrales)
 - 3 o más neuromas mucocutáneos
 - 3 o más papilomas orales (principalmente en lengua o encías)

Y en el espectro de **criterios menores** ha incluido:

- Autismo
- Cáncer de colon
- Acantosis esofágica
- Lipomas testiculares
- Cáncer de tiroides papilar o folicular, adenomas tiroideos o bocio multinodular y
- Anomalías vasculares, incluyendo intracraneales)

Así mismo, según NCCN, un individuo cumple criterios de SC si tiene tres o más criterios mayores siendo uno de ellos la macrocefalia, enfermedad de Lhermitte o hamartomas gastrointestinales: o si tiene dos criterios mayores independientemente de cuáles sean y tres menores⁴.

Basándose en los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico realizado en 3042 individuos que cumplían criterios de SC o Síndrome de Cowden-like y publicado en 2011, se desarrolló un modelo clínico disponible online mediante el cual, tras analizar información clínica del individuo a la que se le asigna una puntuación, predice la probabilidad de ser portador de mutación en el gen *PTEN*⁶. (<http://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/>). En la última revisión de *GeneReviews*, además del cumplimiento de los criterios patognomónicos, o los criterios mayores y menores con sus combinaciones, puede considerarse el uso de este score para sospechar y realizar estudio genético. En adultos, cuando el score obtenido es de 10 o superior, la probabilidad es de un 3%, ascendiendo a 10% si la puntuación es de 15.

En niños, macrocefalia y la presencia de al menos uno de los siguientes conduce a pensar que estamos ante un probable caso de SC: autismo o retraso mental, pólipos gastrointestinales, alteraciones vasculares como malformaciones arteriovenosas o hemangiomas, y alteraciones cutáneas como lipomas, tricolemomas, papilomas orales o máculas en pene.

2.2. Diagnóstico genético

2.2.1. Estudio de las mutaciones en los genes asociados al SC

El gen supresor tumoral *PTEN* codifica una fosfatasa que es un regulador negativo de la vía de señalización PI3K-AKT y mTOR. Las funciones más importantes de la fosfatasa *PTEN* son controlar el ciclo celular y la apoptosis. La pérdida de función de *PTEN* conlleva una serie de alteraciones en el ciclo celular que aumentan el riesgo de cáncer en varios órganos.

Se han encontrado mutaciones en línea germinal a lo largo de todo el gen *PTEN* (a excepción del exón 9), incluyendo mutaciones sin sentido y de cambio de aminoácido, mutaciones que afectan al *splicing* y pequeñas deleciones e inserciones. Cerca del 40% de las mutaciones se han identificado en el exón 5. Alrededor del 5% de individuos con el SC, en los que no se ha detectado mutación en la secuencia codificante de *PTEN*, presentan mutación en el promotor de este gen.¹⁰

Inicialmente se estimó que el 80% de las familias con diagnóstico clínico de SC presentaban una mutación identificable en el gen *PTEN* pero se ha evidenciado que la cifra real oscila entre 30-35%⁸. Se ha descrito un pequeño porcentaje de mutaciones de novo.¹¹

Por otra parte, se ha reportado heterogeneidad genética con mutaciones en *SDHB*, *SDHD*, *AKT* y *PI3KCA*, así como hipermetilación del promotor del gen *KLLN*, en los pacientes con Síndrome de Cowden –like (aquellos que tienen características del SC pero que no cumplen estrictamente criterios).¹²⁻¹⁵

El descubrimiento de que las mutaciones en *PTEN* podrían ser responsables del Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba y que se hayan encontrado también mutaciones en dicho gen en individuos con el Síndrome de Proteus-like, sugiere un efecto fenotípico diverso con una probable asociación genotipo-fenotipo que todavía no ha podido ser explicada.

2.2.2. Riesgo de cáncer y de otras manifestaciones en portadores de mutación

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

El riesgo de cáncer a lo largo de la vida en estos pacientes alcanza el 85% para el cáncer de mama, 35% en cáncer de tiroides y hasta un 28% de riesgo de cáncer de endometrio, así como un 33% de cáncer renal y un 9-18% de cáncer colorrectal. Al igual que en otros síndromes de cáncer hereditario, el riesgo de tumores multifocales y bilaterales aumenta.

En estos pacientes la probabilidad de desarrollar otras patologías y/o cánceres asociados es la que se describe a continuación:

Enfermedad mamaria: las mujeres tienen un riesgo del 67% de patología mamaria benigna. El riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida es del 25-50%, con una media de edad al diagnóstico entre 38 y 46 años, representando la causa más importante de muerte, siendo en algunos casos bilateral.

Publicaciones recientes sobre estudios realizados en poblaciones de mayor volumen (210 y 368 pacientes respectivamente) han demostrado que este riesgo puede alcanzar el 81-85,6%¹⁶⁻¹⁸.

También se ha descrito cáncer de mama en hombres con mutación en *PTEN*, aunque en un estudio prospectivo con más de 3000 casos no se identificó ninguno^{6,19}.

Patología tiroidea: bocio multinodular, nódulos adenomatosos y adenomas foliculares ocurren en más del 75% de los individuos con SC. El riesgo de cáncer de tiroides a lo largo de la vida (habitualmente carcinoma folicular, rara vez papilar, y nunca medular) es de aproximadamente un 3-10%, representando el segundo tumor más frecuente en este síndrome. No está claro que la edad de diagnóstico sea más temprana que en la población general²⁰⁻²³.

Enfermedad endometrial: es frecuente la fibrosis uterina benigna. El riesgo de cáncer de endometrio, aunque no está bien definido, es de aproximadamente un 5-10%. Estudios recientes han evidenciado que este riesgo puede llegar a incrementarse hasta un 28%^{24,25}.

Cáncer de colon: se ha objetivado aparición de pólipos gastrointestinales en el 93% de los portadores junto a un aumento de riesgo de cáncer de colon a lo largo de la vida del 16%. El 50% de estos pacientes presentarán pólipos hiperplásicos, adenomatosos, hamartomatosos, ganglioneuromatosos e inflamatorios. Edad media de aparición a los 46,7 años con hallazgo más joven a los 35 años²⁶⁻²⁸.

Cáncer renal: aumento de riesgo a lo largo de la vida oscilando entre un 15-33,6%²⁹.

Aparición de segundas neoplasias: el intervalo entre la aparición del primer tumor y el segundo oscila desde 0 (sincrónico) hasta los 35 años, con una media de 5 años³⁰.

Otros: tumores cutáneos, tumores cerebrales y malformaciones vasculares. Un tumor raro del SNC, el gangliocitoma cerebeloso displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos) puede ser patognomónico^{5,31-33}. Pueden aparecer pólipos hamartomatosos gastrointestinales, con incremento de riesgo de cáncer. Al contrario que en el síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, los pólipos raramente son sintomáticos.

2.3. Diagnóstico diferencial

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

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

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

3. Medidas de reducción de riesgo tras la detección de mutación identificada en *PTEN*

Las manifestaciones mucocutáneas del SC raramente amenazan la vida. Si estas son asintomáticas, se recomienda vigilancia de las mismas. Si hay síntomas, se pueden utilizar tratamientos tópicos, curetaje, criocirugía o ablación con láser. La escisión quirúrgica a menudo es complicada porque recurren³⁴. El tratamiento de otras manifestaciones con tumores es el mismo que en la población general.

3.1. Seguimiento

Se recomiendan las siguientes exploraciones en el seguimiento^{4,30,33,38-39}:

- Exploración física anual comenzando a los 18 años (o cinco años antes del caso más joven diagnosticado de cáncer en la familia), prestando especial atención en los cambios en la piel y en la región cervical.
- Examen dermatológico anual^{30,33} (NE 3b/B)
- Colonoscopia a partir de los 35 años, y después bianual (o 5 años antes del caso índice si debutó más joven)^{30,33} (NE 2b/B)
- Cribado del cáncer de mama:

- Autoexploración mamaria mensual desde los 18 años^{30,33} (NE 3b/B)
- Exploración mamaria clínica anual desde los 25 años o 5-10 años del primer diagnóstico de cáncer de mama en la familia^{30,33} (NE 3b/B)
- Mamografía anual y RMN mamaria desde los 30-35 años o 5-10 años antes del primer cáncer de mama en la familia^{30,33} (NE 2b/B)
- En hombres, autoexploración mamaria mensual
- Cribado del cáncer de tiroides:
 - Ecografía tiroidea basal a los 18 años y posteriormente anual^{30,33} (NE 2b/B)
- Cribado del cáncer de endometrio^{30,33} (NE 2b/B):
 - En mujeres premenopáusicas: aspirado anual desde los 35-40 años (o 5 años antes del primer diagnóstico de cáncer de endometrio en la familia).
 - En mujeres postmenopáusicas: ecografía transvaginal anual con biopsia de áreas sospechosas
- Cribado del cáncer renal: preferiblemente TAC o RMN renal bianual desde los 40 años y citología de orina anual^{30,33} (NE 2b/B)

3.2. Quimioprevención

Pese a que los inhibidores de mTOR han demostrado prometedores resultados en el tratamiento de estos pacientes portadores de mutación patogénica *PTEN*, su uso debe por el momento estar limitado a ensayos clínicos³⁷.

3.3. Cirugía reductora de riesgo

La mastectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama en las mujeres de alto riesgo, pero faltan estudios prospectivos en pacientes con este síndrome^{35,36}.

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Ecografía tiroidea anual desde los 18 años	2b	B
Exploración dermatológica anual desde los 18 años	3b	B
Autoexploración mamaria mensual desde los 18 años	3b	B
Exploración clínica mamaria cada 6-12 meses desde los 25 años	3b	B
Mamografía anual desde los 30 años. RMN complementaria si mama densa	2b	B
Ecografía vaginal anual y/o biopsia endometrial anual desde los 30-35 años	2b	B
Colonoscopia bianual desde los 35 años o 5 años antes del caso más joven si debutó antes	2b	B
RMN renal bianual desde los 40 años	2b	B

Referencias bibliográficas

1. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon K, Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Jun 4;106(6)
2. Lachlan K. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: How to define rare genetic syndromes. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Nov 6;105(21):1595-7
3. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet.*2000;37: 828-30.
4. NCCN Guidelines Version 2.2017, Genetic/Familial high-risk assessment: breast and ovarian; Cowden Syndrome/PTHS
5. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2013;50:255-63.
6. Tan et al, A Clinical Scoring System for selection of patients for PTEN mutation testing is proponed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *The American Journal of Human Genetics* 88, 42-56, 2011
7. Waisbourd-Zinman O, Mamula P, Piccoli DA Chromosome 10q23 Deletion Syndrome: An Overlap of Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome and Juvenile Polyposis Syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2016 Aug;52(8):852.
8. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW: Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden Syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011, 48: 505-512.
9. Rawal S, Sharma B, Dabla S, Singh J, Goyal S. Proteus Syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2016 May;64(5):69-71S
10. Ngeow J, Eng C. Germline PTEN mutation analysis for PTEN hamartoma tumor syndrome. *Methods Mol Biol* 2016;1338:63-73.
11. Mester J, Eng C. Estimate of the novo mutation frequency in probands with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Genet Med* 2012;14(9):819-822
12. Ni Y, Zbuk KM, Sadler T, et al. Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes. *Amm J Hum Genet* 2008;83(2):261-268
13. Bayley JP. Succinate dehydrogenase gene variants and their role in Cowden syndrome. *Amm J Hum Genet.* 2011;88(5):674-675
14. Bennett KL, Mester J, Eng C. Germline epigenetic regulation of KILLIN in Cowden and Cowden-like syndrome. *JAMA.* 2010;304(24):2724-2731
15. Orloff MS, He X, Peterson C, et al. Germline PIK3CA and AKT1 mutations in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet.* 2013;92(1):76-80.
16. Luo S, Chen J, Mo X. The association of PTEN hypermethylation and breast cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016 Sep 12;9:5643-50
17. Ngeow J, Sesock K, Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Dec 23
18. Heaney RM, Farrell M, Stokes M, Gorey T, Murray D. Cowden Syndrome: Serendipitous Diagnosis in Patients with Significant Breast Disease. Case Series and Literature Review. *Breast J.* 2016 Nov 25. doi: 10.1111/tbj.12691. [Epub ahead of print]
19. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, Olopade OI. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001;38:159-64
20. Nagy R, Ganapathi S, Comeras I, Peterson C, Orloff M, Porter K, Eng C, Ringel MD, Kloos RT (2011) Frequency of germline PTEN mutations in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 21(5):505–510
21. Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nose V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristics findings of a distinct entity. *Thyroid* 2011; 21 (2):135-144
22. Ngeow J, Mester J, Rybicki LA, et al. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with Cowden and Cowden-like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):E2063-E2071
23. Milas M, Mester J, Metzger R, et al. Should patients with Cowden Syndrome undergo prophylactic thyroidectomy? *Surgery.*2012;152(6):1201-1210.
24. Mahdi H, Mester JL, Nizialek EA, Ngeow J, Michener C, Eng C. Germline PTEN, SDHB-D, and KLLN alterations in endometrial cancer patients with Cowden and Cowden-like syndromes: an international, multicenter, prospective study. *Cancer.* 2015 Mar 1;121(5):688-96

25. Wong A, Ngeow J Hereditary Syndromes Manifesting as Endometrial Carcinoma: How Can Pathological Features Aid Risk Assessment? *Biomed Res Int.* 2015;2015:219012
26. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010, 139:1927-1933
27. Stanich P, Pilarski R, Rock J, Frankel W, El-Dika S, Meyer M. Colonic manifestations of PTEN hamartoma tumor syndrome: case series and systematic review. *World J Gastroenterol* 2014, 21:20(7):1833-183
28. Levi Z, Baris HN, Kedar I, et al. Upper and lower gastrointestinal findings in PTEN mutation-positive Cowden syndrome patients participating in an active surveillance program. *Clin Transl Gastroenterol.* 2011;2(11):e5.
29. Mester J, Zhou M, Prescott N, Eng C. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology* 2012, 79(5):1187.e1-1187.e7
30. Ngeow J, Stanuch K, Mester J, Barnholtz-Sloan J, Eng C. Second malignant neoplasms in patients with Cowden Syndrome with underlying germline PTEN mutations. *JCO* 2014,10;32(17):1818-24
31. Prats-Sánchez LA, Hervás-García JV, Becerra JL, Lozano M, Castaño C, Munuera J, Escudero D, García-Esperón C. Multiple Intracranial Arteriovenous Fistulas in Cowden Syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Jun;25(6):e93-4
32. Yakubov E, Ghoochani A, Buslei R, Buchfelder M, Eyüpoglu IY, Savaskan N. Hidden association of Cowden syndrome, PTEN mutation and meningioma frequency. *Oncoscience.* 2016 Jun 30;3(5-6):149-55
33. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 18(2):400-407
34. Reddy KV, Anusha A, Maloth KN, Sunitha K, Thakur M. Mucocutaneous manifestations of Cowden's syndrome. *Indian Dermatol Online J.* 2016 Nov-Dec;7(6):512-515.
35. Hoover DJ, Paragi PR, Santoro E, Schafer S, Chamberlain RS. Prophylactic mastectomy in high risk patients: a practice-based review of the indications. Do we follow the guidelines? *Breast Disease* 2010, 31:19-27
36. Ali E, Athanasopoulos PG, Forouhi P, Malata CM: Cowden syndrome and reconstructive breast surgery: case reports and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011, 64:545-549
37. Squarize CH, Castilho RM, Gutkind JS. Chemoprevention and treatment of experimental Cowden's disease by mTOR inhibition with rapamycin. *Cancer Res.* 2008;68(17):7066-7072.
38. Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome - GeneReviews® - NCBI Bookshelf 2016 ; (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>)
39. Mester JL, Zhou M, Prescott N, Eng C. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology.* 2012 May;79(5):1187

Síndrome de Peutz-Jeghers

Preguntas a responder:

- ¿Los portadores de mutación *STK11* tienen riesgo de otros tumores y hay que modificar su seguimiento?

1. Introducción

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

Afecta a 1 de cada 120.000 individuos y su herencia es de tipo autosómico dominante, con una penetrancia cercana al 100%, presentando un pico de incidencia entre los 10 y los 30 años. La mayoría de los pacientes tienen una mutación patogénica en el gen *STK11* localizado en el cromosoma 19p13.3^{1,2}

2. Método diagnóstico

2.1. Diagnóstico clínico

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

2.1.1. Criterios para remitir a la UCGC

El diagnóstico de SPJ se establece en un probando cuando tiene **una** de las siguientes características basadas en un Consenso Europeo³:

- Presencia de dos o más pólipos hamartomatosos confirmados
- Cualquier número de pólipos tipo-PJ en un individuo que tiene al menos un familiar con historia de PJ
- Pigmentación mucocutánea en individuos con historia familiar de PJ (al menos un familiar)
- Cualquier número de pólipos en individuo con máculas mucocutáneas

En individuos con un hamartoma histopatológicamente confirmado, el diagnóstico de SPJ requiere dos de los siguientes tres hallazgos:

- Historia familiar consistente con una herencia autosómica dominante
- Hiperpigmentación mucocutánea
- Poliposis de intestino delgado

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

En individuos sin historia familiar de SPJ, el diagnóstico depende de la presencia de dos o más pólipos hamartomatosos del tipo Peutz-Jeghers histológicamente confirmados.

En los individuos con un familiar de primer grado con SPJ, la presencia de hiperpigmentación mucocutánea es suficiente para presumir el diagnóstico. Esto quedaría resumido en la siguiente figura:

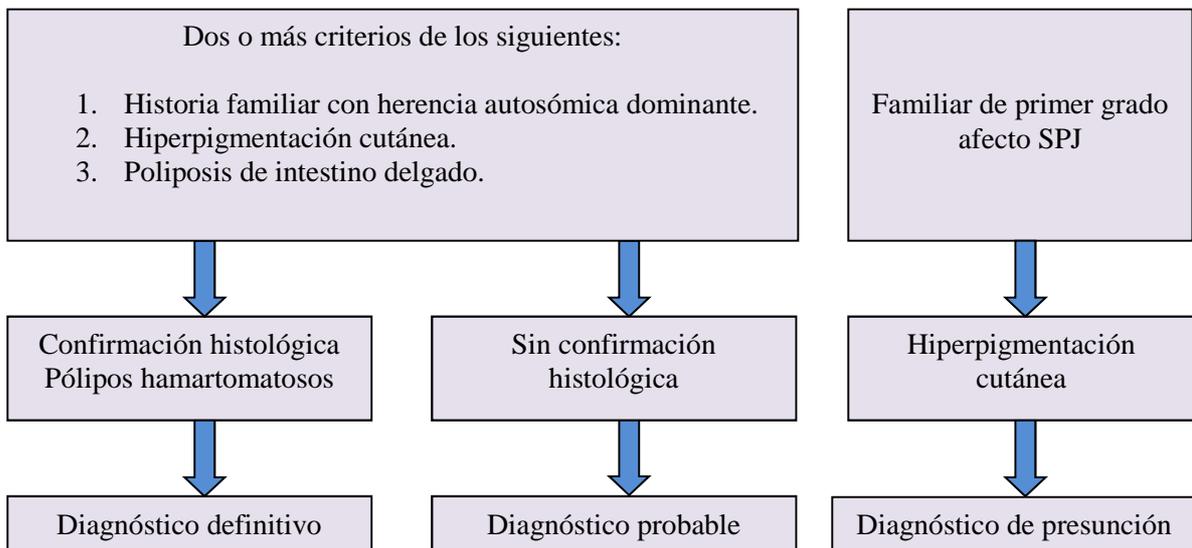


Figura 2. Criterios diagnósticos de Giardiello et al, síndrome de Peutz-Jeghers⁴

2.2. Diagnóstico genético

2.2.1. Estudio de las mutaciones en los genes asociados al SPJ

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

De las 102 mutaciones reportadas en la base de datos *Human Genome Mutation*, 52 de ellas son deleciones, inserciones u otras mutaciones que afectan a la secuencia de nucleótidos normal, 12

afectan al *splicing*, y 38 son mutaciones sin sentido. No se han identificado “puntos calientes” en este gen⁵⁻⁸.

2.2.2. Riesgo de cáncer y de otras manifestaciones en portadores de mutación

Giardiello fue el primer autor que identificó un aumento de riesgo de tumores gastrointestinales y extra-intestinales en pacientes diagnosticados con SPJ con un riesgo relativo de cáncer en estos individuos 18 veces mayor que en la población general que asciende a un riesgo acumulado de padecer cáncer a lo largo de su vida del 93%^{4,9}.

Poliposis gastrointestinal: los pólipos hamartomatosos de tipo Peutz-Jeghers aparecen en el 88-100% de los pacientes siendo más prevalentes en el intestino delgado, principalmente en el yeyuno, seguida del íleon y duodeno aunque pueden aparecer en otras partes del tracto gastrointestinal, incluido el estómago y el intestino grueso. La frecuencia por segmentos es: 24% estómago, 96% intestino delgado, 27% colon, 24% recto. Son histológicamente diferentes, no displásicos, con un tamaño que oscila entre 0,1-3 cm junto a una afectación epitelial en forma arborizante característica ocasionando un fenómeno llamado “pseudo-invasión” imitando a un carcinoma invasivo, del que se diferencia por la ausencia de atipias citológicas. Los pólipos suelen crecer en la primera década de la vida pero no suelen dar síntomas hasta la segunda o tercera^{9,10}.

La principal complicación que pueden causar los hamartomas de tipo Peutz-Jeghers es la obstrucción intestinal y el sangrado con anemia secundaria, requiriendo laparotomías urgentes y resecciones intestinales¹¹⁻¹³.

Hiperpigmentación mucocutánea: las máculas son raras al nacimiento; se vuelven más pronunciadas en la mayoría de los individuos a los 5 años, pero pueden palidecer en la pubertad o edad adulta. Los niños a menudo presentan máculas azules oscuras o marrones mucocutáneas alrededor de la boca, ojos, orificios nasales, el área perianal, y en la mucosa bucal. Además, pueden aparecer máculas hiperpigmentadas en los dedos. Histológicamente son acúmulos de melanocitos en la unión dermo-epidérmica, con un incremento de melanina en las células basales^{14,15}.

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

En hombres ocasionalmente se desarrollan tumores de las células de Sertoli de los testículos, que secretan estrógenos y producen ginecomastia^{16,17}.

Neoplasias: son varios los trabajos que han analizado el riesgo de cáncer asociado a este síndrome objetivando que el riesgo acumulado de desarrollar cáncer en estos pacientes, entre los 15 y los 64, años oscila entre el 37 y el 93%². El lugar en el que más frecuentemente aparece es en el intestino delgado con una edad media al diagnóstico de 41 años. El riesgo que estos pacientes presentan de cáncer de colon es del 3%, 5%, 15% y 39% a las edades de 40, 50, 60 y 70 años respectivamente. Los cánceres gástricos son menos frecuentes y la edad media de diagnóstico del cáncer gástrico es a los 30 años⁴.

El aumento de riesgo de cánceres extraintestinales está principalmente representado por el cáncer de mama y tumores ginecológicos en mujeres y cáncer de páncreas en hombres¹⁸.

Los cánceres de mama y ovario pueden ocurrir a edades precoces en el SPJ, aunque no se dispone de datos de riesgo edad-específicos. En algunas familias se ha descrito aparición de cáncer de mama u otros tumores sin síntomas de pólipos hamartomatosos. Se ha estimado un riesgo del 8 y el 32% de las mujeres con SPJ para cáncer de mama a los 40 y 60 años, respectivamente aunque hay estudios que lo aproximan al riesgo de portadoras *BRCA*¹¹. Las mujeres también presentan mayor riesgo de tumores de cérvix que llega a ser del 9% a los 64 años y un 10% de cáncer endometrial^{4,9,19}.

3. Medidas de reducción de riesgo

3.1. Seguimiento

Evaluaciones tras el diagnóstico inicial:

Para establecer la extensión de la enfermedad en un individuo diagnosticado de SPJ, se recomiendan siguientes exploraciones^{2-4,20,21}:

- Colonoscopia y gastroscopia: comenzando a los 8 años. Si no se encuentran pólipos, se comenzará de nuevo el screening a partir de los 18 años. Si se encuentran pólipos, se debe repetir cada 3 años. A partir de los 50 años se recomienda realizarla cada 1-2 años debido al incremento de riesgo de cáncer³ (NE 3/B).

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

- Video cápsula endoscópica para el seguimiento del intestino delgado: se recomienda de forma basal a los 8 años y si se encuentran pólipos repetirlo cada 3 años. Si no se encuentran, reanudar el screening a partir de los 18 años³ (NE 3/B).

En mujeres el seguimiento recomendado es el siguiente:

- Exploración mamaria mediante autoexploración mensual después de cada menstruación desde los 18 años, mamografía a partir de los 30 años junto a RMN anual desde los 25-30 años de forma complementaria. Beggs et al. recomienda RMN anual desde los 25-30 y sustituirla por mamografía a partir de los 50 años (NE 4/C)^{3,22}.
- Exploración ginecológica mediante examen pélvico y citología bianual desde los 25 años (NE 4/C)³. Algunos autores sugieren ecografía transvaginal desde los 30-35 años²
- RMN pancreática o ecografía abdominal. No ha demostrado beneficio y no resulta coste-efectivo (NE 4/C)². Sin embargo, el grupo de van Lier la recomienda.

En hombres el seguimiento recomendado es la exploración testicular desde los 8 años y ecografía testicular, si está clínicamente indicada^{2,4} (NE 4/C).

3.2. Cirugía reductora de riesgo

No existe suficiente evidencia para recomendar la cirugía de reducción de mama y/o ginecológica en estas pacientes. Se debe individualizar en función de la carga tumoral familiar.

3.3. Tratamiento de las manifestaciones

Pólipos: la endoscopia y enteroscopia intraoperatoria con polipectomía decrece la frecuencia de laparotomía de urgencias por invaginación intestinal. La laparotomía y la endoscopia intraoperatoria son adecuadas para eliminar los pólipos mayores de 1,5 cm. Los pólipos del intestino delgado que no se alcanzan por endoscopia convencional son de difícil manejo. Hasta hace poco, se recomendaba el contraste baritado para el seguimiento. Sin embargo, dos avances recientes permiten un mejor diagnóstico y eliminar los pólipos sin laparotomía²³⁻²⁶: la cápsula endoscópica que permite la mejor visualización del intestino delgado y la enteroscopia de doble-balón, o *push and pull*.

Neoplasias: se deberían tratar de manera convencional. Se puede considerar el tratamiento conservador de las neoplasias gonadales en hombres y mujeres.

El efecto de las medidas de seguimiento en la morbilidad y mortalidad no ha sido evaluado en estudios controlados².

Tabla 12. Medidas de seguimiento en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers

Localización	Procedimiento	Comienzo (edad, años)	Intervalo (edad, años)
Estómago, intestino delgado y grueso	Endoscopia alta y baja	8	2
	Seguimiento intestino delgado con videocápsula endoscópica	8	2-3
Mama	Exploración mamaria	18	1
	Mamografía y RMN mama	25-30	2-3
Testículo	Exploración testicular	8	1
Ovario, útero	Exploración pélvica	25	1
	Ecografía pélvica y Ca125	25	1
	Citología		
Páncreas	RMN o ecografía abdominal	30	1-2

Adaptado de van Lier et al, 2011

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

Referencias bibliográficas

1. Meserve EE, Nucci MR Peutz-Jeghers Syndrome: Pathobiology, Pathologic Manifestations, and Suggestions for Recommending Genetic Testing in Pathology Reports. *Surg Pathol Clin*. 2016 Jun;9(2):243-68.
2. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in peutz-jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105: 1258–64. 1265.
3. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Møller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin JP, Nagengast FM, Parc Y, Phillips RK, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen JT, Clark SK, Hodgson SV. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59:975–86
4. Giardiello F, Trimbath J. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clinical Gastroenterology and hepatology* 2006;1:408-415
5. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, Stella A, Capocaccia R, Bagnulo R, Lastella P, Susca FC, Bozzao C, Loconte DC, Sabbà C, Urso E, Sala P, Fornasarig M, Grammatico P, Piepoli A, Host C, Turchetti D, Viel A, Memo L, Giunti L, Stigliano V, Varesco L, Bertario L, Genuardi M, Lucci Cordisco E, Tibiletti MG, Di Gregorio C, Andriulli A, Ponz de Leon M. AIFEG. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2013;45:606–11
6. McKay V, Cairns D, Gokhale D, Mountford R, Greenhalgh L. First report of somatic mosaicism for mutations in STK11 in four patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer*. 2016 Jan;15(1):57-61.
7. Borun P, DeRosa M, Nedoszytko B, Walkowiak J, Plawski A. Specific Alu elements involved in a significant percentage of copy number variations of the STK11 gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Familial Cancer*. 2015;14:455–61
8. Tan H, Mei L, Huang Y, Yang P, Li H, Peng Y, Chen C, Wei X, Pan Q, Liang D, Wu L. Three novel mutations of STK11 gene in Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Med Genet*. 2016 Nov 8;17(1):77
9. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *AM J Gastroenterol*. 2015;110:223–62
10. Shenoy S. Genetic risks and familial associations of small bowel carcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8(6)509-519
11. Jung I, Gurzu S, Sabin G. Current status of familial gastrointestinal polyposis syndromes. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7(11):347-355
12. Tomas C, Soyer P, Dohan A, Dray X, Boudiaf M, Hoeffel C. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20(31):10864-10875
13. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Peutz-Jeghers syndrome: intriguing suggestion of gastrointestinal cancer prevention from surveillance. *Dis Colon Rectum*. 2011 Dec;54(12):1547-51
14. Gondak RO, da Silva-Jorge R, Jorge J, Lopes MA, Vargas PA Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012
15. Duong BT, Winship I The role of STK 11 gene testing in individuals with oral pigmentation. *Australas J Dermatol*. 2016
16. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, Stella A, Capocaccia R, Bagnulo R, Lastella P, Susca FC, Bozzao C, Loconte DC, Sabbà C, Urso E, Sala P, Fornasarig M, Grammatico P, Piepoli A, Host C, Turchetti D, Viel A, Memo L, Giunti L, Stigliano V, Varesco L, Bertario L, Genuardi M, Lucci Cordisco E, Tibiletti MG, Di Gregorio C, Andriulli A, Ponz de Leon M. AIFEG. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2013;45:606–11
17. Crocker MK, Gourgari E, Lodish M, Stratakis CA. Use of aromatase inhibitors in large cell calcifying Sertoli cell tumors: effects on gynecomastia, growth velocity and bone age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E2673–80
18. Canto M, Harinck F, Hruban R, Offerhaus G, Poley J, et al. International Cancer of the Pancreas Screening Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62:339-347
19. Yu-Jin Koo, Ji-Eun Lee, Sung-Ran Hong, Yong-Soon Kwon. Co-occurrence of an adenoma malignum and an endocervical-type adenocarcinoma of the uterine cervix in a woman with Peutz-Jeghers syndrome. *J Gynecol Oncol*. 2010 Sep; 21(3): 203–206

20. NCCN Guidelines Version 02.2016 Peutz-Jeghers Syndrome
21. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Updated Jul2016
22. Pederson HJ, Padia SA, May M, Grobmyer S. Managing patients at genetic risk of breast cancer. *Cleve Clin J Med*. 2016 Mar;83(3):199-206
23. Turpin A, Cattan S, Leclerc J, Wacrenier A, Manouvrier-Hanu S, Buisine MP, Lejeune-Dumoulin S. Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers. *Bull Cancer*. 2014 Sep;101(9):813-22
24. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltes P, Barbaro F, Cellier C, Charton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JC, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015 Apr;47(4):352-76
25. Shenoy S. Genetic risks and familial associations of small bowel carcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2016 Jun 15;8(6):509-19
26. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb; 110(2):223-62

Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Preguntas a responder:

- ¿Cuándo se plantea el estudio genético de los pacientes portadores de mutación del gen *MEN1*?
- ¿Cuál es el seguimiento en los portadores de mutación?

1. Introducción

El síndrome MEN1, de herencia autosómica dominante, se debe a mutaciones en el gen supresor de tumores *MEN1*. Los pacientes afectados presentan principalmente tumores endocrinos de paratiroides, páncreas, e hipófisis anterior, pero también pueden padecer tumores carcinoides, tumores adrenocorticales, lipomas, meningiomas, y angiofibromas faciales. La penetrancia es prácticamente del 100% a los 50 años¹⁻³.

Las manifestaciones clínicas del síndrome MEN1 dependen del tipo de tumor que se desarrolle y de sus productos de secreción, y pueden ser diferentes entre miembros de una misma familia. El hiperparatiroidismo es el más frecuente, 95% de los casos, por hiperplasia, adenomas múltiples o carcinoma de paratiroides. Los tumores pancreáticos pueden ser gastrinomas, insulinomas, glucagonomas, VIPomas y también tumores neuroendocrinos no funcionantes, que afectan al 40-70% de los pacientes. Los tumores de la hipófisis anterior, prolactinomas, tumores productores de GHRH (hormona liberadora de la hormona de crecimiento), o adenomas no funcionantes, afectan al 30-40% de los pacientes¹⁻³. La esperanza de vida es baja por presencia de múltiples tumores, frecuentemente metastásicos, más agresivos y resistentes a los tratamientos que sus equivalentes esporádicos. Sin vigilancia ni tratamiento, el 50% de los pacientes fallece antes de los 50 años. Actualmente la primera causa de muerte son los tumores neuroendocrinos pancreáticos⁴⁻⁵. El pronóstico mejoraría con un diagnóstico precoz.

La incidencia del síndrome MEN1 se ha descrito entre el 1-18% de los pacientes con hiperparatiroidismo, entre el 16-38% de los pacientes con gastrinomas y en menos del 3% de los pacientes con tumores de hipófisis³.

2. Método diagnóstico

2.1. Diagnóstico clínico

2.1.1. Criterios para remitir a las UCGC

El diagnóstico de síndrome MEN1 es principalmente clínico. Se establece por los siguientes criterios:

Clínico: Paciente con dos ó más de los tres tumores principales (adenoma paratiroides, tumor endocrino pancreático o adenoma de la hipófisis).

Familiar: Paciente con uno de los tumores anteriores y un familiar de primer grado con diagnóstico clínico de MEN1.

Genético: Paciente asintomático con una mutación en línea germinal.

2.2. Diagnóstico genético

2.2.1. Estudio de las mutaciones en los genes asociados a MEN1

El gen *MEN1* está localizado en el cromosoma 11q13, tiene 10 exones y codifica una proteína de 610 aminoácidos, la menina. Esta proteína interactúa con numerosas proteínas regulando la transcripción de genes, la división y la proliferación celular. Las mutaciones producen proteínas no funcionantes^{3,7-8}. Como resultado se ha descrito metilación global del ADN, y en especial de genes que regulan la proliferación celular⁹.

El análisis genético se realiza mediante las técnicas PCR-secuenciación de Sanger y MLPA para reordenamientos y grandes deleciones de los exones 2-10 (región codificante) y uniones intrón-exón^{3,7,8}.

Se detecta mutación por secuenciación en el 80-90% de los casos familiares, y el 65% de los casos únicos, y 1-4% por MLPA. Entre 5-10% de los pacientes no se detecta mutación. El 10% de los pacientes presentan una mutación *de novo*. No se ha descrito una correlación genotipo/fenotipo^{1,7}.

Las indicaciones de estudio genético son las siguientes:^{1,3,7}(NE 4/C).

- Paciente con diagnóstico clínico de síndrome MEN1 típico:
 - Al menos dos de los tres tumores más frecuentes
- Paciente con un tumor de los tres tumores más frecuentes y un familiar de primer grado con un tumor de los tres tumores más frecuentes
- Pacientes con dos o más lesiones o tumores relacionadas con el síndrome MEN1
- Paciente con diagnóstico clínico de síndrome MEN 1 atípico:
 - Hiperparatiroidismo primario antes de los 30 años
 - Adenomas paratiroides múltiples
 - Gastrinoma
 - Tumores Neuroendocrinos pancreáticos múltiples
- Estudio directo en familiares

La edad de realización del estudio genético incluye el periodo de la infancia puesto que se han diagnosticado casos con tumores malignos asociados a mutaciones en MEN1 a los 5 años de edad. El estudio genético se realiza previamente al inicio del seguimiento para reducir los costes económicos⁷. (NE 4/C).

2.2.2. Riesgo (penetrancia) de tumores en portadores de mutación³

Tabla 13. Riesgo de tumores en portadores de mutación *MEN1*

Adenoma paratiroides 90%.
Tumores enteropancreáticos 30-70% <ul style="list-style-type: none"> • Gastrinoma 40% • Insulinoma 10% • PPomas y No funcionantes 20-55% • Glucagonoma <1% • VIPoma <1%
Adenomas hipófisis anterior 30-40% <ul style="list-style-type: none"> • Prolactinoma 20% • Somatotrofinoma 10% • Corticotrofinoma <5% • No funcionantes <5%
Tumores asociados <ul style="list-style-type: none"> • Tumor adrenocortical 40% • Feocromocitoma <1% • Tumor neuroendocrino bronquiopulmonar 2% • Tumor neuroendocrino o carcinoide tímico 2% • Tumor neuroendocrino gástrico 10% • Lipomas 30% • Angiofibromas 85% • Colagenomas 70% • Meningiomas 8%

2.1. Diagnóstico diferencial

Síndrome MEN1 atípico:

El hiperparatiroidismo es la principal y más precoz manifestación de este síndrome. Debe hacerse diagnóstico diferencial con otras formas familiares hereditarias: Síndrome Hiperparatiroidismo-Tumor mandibular (*CDC73*), Síndrome MEN2 (*RET*), Síndrome MEN4 (*CDKN1B*)³.

El Consenso Internacional y Canadiense de 2016 sobre Hiperparatiroidismo⁶ recomienda estudio genético en niños y adultos menores de 35 años con hiperparatiroidismo, entre los que se incluye el gen *MEN1*.

3. Medidas de reducción de riesgo

3.1. Seguimiento y tratamiento:

Los pacientes con síndrome MEN1 y manifestaciones clínicas deben ser valorados cada 3-6 meses y los asintomáticos al menos de forma anual con un protocolo adecuado. Se recomienda que el seguimiento se lleve a cabo por equipos multidisciplinares entrenados en el diagnóstico y tratamiento de neoplasias endocrinas^{3,7} (NE 4/C).

Tumores de Paratiroides:

Seguimiento:

Se recomienda evaluación anual de PTH y Ca⁺⁺ en plasma desde los 8 años⁷. (NE 4/C).

Tratamiento:

- Cirugía: se recomienda paratiroidectomía subtotal (al menos 3.5 glándulas) o paratiroidectomía total. Se debe considerar la posibilidad de autotransplante en todos los casos. No existe un consenso sobre el momento más adecuado a realizarlo⁷ (NE 4/C).
- No se recomienda realizar paratiroidectomía mínimamente invasiva dado que los pacientes presentan típicamente afectación multiglandular⁷ (NE 4/C).
- Se recomienda realizar timectomía transcervical en el momento de la paratiroidectomía⁷ (NE 4/C).

Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos:

Seguimiento:

- Evaluación anual de perfil hormonal pancreático en plasma: niveles de Insulina y glucosa desde los 5 años; Glucagón, Péptido Intestinal Vasoactivo, Polipéptido Pancreático y Cromogranina A antes de los 10 años; Gastrina a partir de los 20 años⁷ (NE 4/C).

- RMN anual abdominal, preferible a TAC abdominal, o ecografía endoscópica, iniciando antes de los 10 años⁷ (NE 4/C).
- Gastroscofia periódica en pacientes con hipergastrinemia para descartar presencia de úlcera péptica o tumor carcinoide⁷ (NE 4/C).

Tratamiento:

- El tratamiento recomendado es la cirugía siempre que sea posible, con estudio de extensión adecuado previo para su planificación⁷ (NE 4/C).
- En caso de gastrinoma pancreático, la cirugía puede ser curativa. Pero la mayoría de pacientes presenta múltiples gastrinomas duodenales submucosos. Se sugiere tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y valoración de los análogos de la somatostatina para disminuir la secreción gástrica⁷ (NE 4/C). Se puede realizar excisión local de estos tumores, duodenectomía o duodenopancreatectomía en casos excepcionales. La pancreaticoduodenectomía ofrece la posibilidad más alta de curación en pacientes MEN1, pero no se recomienda su realización por su elevada morbimortalidad.
- En caso de tumores pancreáticos no funcionantes: se recomienda considerar cirugía si >1 cm o si ha crecido de forma significativa en 6-12 meses⁷ (NE 4/C).

Tumores de hipófisis:

Seguimiento:

- Evaluación anual de perfil hormonal hipofisario en plasma: prolactina y IGF-1 a partir de los 5 años⁷ (NE 4/C).
- RM hipofisaria cada 3-5 años a partir de los 5 años⁷ (NE 4/C).
- En pacientes con hallazgos anormales se debe ampliar los estudios hormonales del eje hipotálamo-hipofisario⁷ (NE 4/C).

Tratamiento:

El tratamiento recomendado es similar al de los casos esporádicos: agonistas dopaminérgicos para el prolactinoma, octeotride o lanreotide para tumores GHRH, hipofisectomía selectiva transesfenoidal, radioterapia en casos de tumor residual o irresecable⁷ (NE 4/C).

Tumores Neuroendocrinos tímicos, broncopulmonares y gástricos:

Seguimiento:

- RMN o TAC de tórax (baja irradiación) cada 1-2 años a partir de los 15 años⁷ (NE 4/C).
- Gastroscofia con toma de biopsias cada 3 años en pacientes con hipergastrinemia para descartar úlcera péptica o tumor carcinoide gástrico tipo II⁷ (NE4/C).
- Ecoendoscopia o gammagrafía con somatostatina para apoyar el diagnóstico⁷ (NE 4/C).

Tratamiento:

El tratamiento recomendado es la cirugía, siempre que sea posible, que suele ser curativa⁷ (NE 4/C). En tumor carcinoide gástrico, lesiones <10 mm, se puede seguir vigilancia endoscópica. Lesiones > 10 mm requieren resección endoscópica si es posible, o gastrectomía parcial o total según su tamaño.

Tumores adrenales:

Seguimiento:

- RM abdominal cada 3 años, a iniciar antes de los 10 años⁷ (NE 4/C).
- Si aparece lesión, seguimiento anual por riesgo de malignización⁷ (NE 4/C).
- Evaluación perfil hormonal en plasma: Aldosterona y Cortisol en pacientes con tumores > 10 mm⁷ (NE 4/C).

Tratamiento:

El tratamiento similar al de los casos esporádicos. El tratamiento quirúrgico es la elección en tumores funcionantes y en los no funcionantes de características atípicas, mayores de 4 cm, o con crecimiento significativo en un intervalo de 6 meses⁷ (NE 4/C).

Recomendaciones de estudio genético	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Realizar estudio genético a todo paciente con diagnóstico clínico de MEN1 de presentación típica.	4	C
Realizar estudio genético a todo paciente con sospecha de síndrome MEN1 y presentación atípica		
Realizar estudio genético previo a iniciar cribado en paciente o familiares		
Realizar el estudio antes de los 5 años		

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Los pacientes con síndrome MEN1 y manifestaciones clínicas deben ser valorados cada 3-6 meses y los asintomáticos al menos de forma anual con un protocolo adecuado por equipos multidisciplinares entrenados en el diagnóstico y tratamiento de neoplasias endocrinas	4	C
Tumores de Paratiroides		
Evaluación anual de PTH y Ca ⁺⁺ en plasma desde los 8 años.	4	C
Tumores neuroendocrinos pancreáticos		
Evaluación anual de perfil hormonal pancreático en plasma: Niveles de Insulina y glucosa desde los 5 años; Glucagón, Péptido Intestinal Vasoactivo, Polipéptido Pancreático y Cromogranina A antes de los 10 años; Gastrina a partir de los 20 años.	4	C
RM anual abdominal, preferible a TC abdominal, o Ecografía Endoscópica, iniciando antes de los 10 años	4	C
Gastroscofia periódica en pacientes con hipergastrinemia para descartar presencia de úlcera péptica o tumor carcinóide	4	C
Tumores de hipófisis		
Evaluación anual de perfil hormonal hipofisario: prolactina y IGF-1 a partir de los 5 años.	4	C
RM hipofisaria cada 3-5 años a partir de los 5 años.	4	C
Si hallazgos anormales, ampliar estudios hormonales del eje hipotálamo hipofisario.	4	C
Tumores neuroendocrinos tímicos, broncopulmonares y gástricos		
RM o TC de baja irradiación de tórax cada 1-2 años a partir de los 15 años	4	C
Gastroscofia con toma de biopsias cada 3 años en pacientes con hipergastrinemia	4	C
Ecoendoscopia o gammagrafía con somatostatina para apoyar el diagnóstico	4	C
Tumores adrenales		
RM abdominal cada 3 años a iniciar antes de los 10 años.	4	C
Seguimiento anual si aparece lesión adrenal, por riesgo de malignización	4	C
Evaluación perfil hormonal en plasma: Aldosterona y Cortisol en pacientes con tumores > 10 mm	4	C

Recomendaciones de tratamiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Tumores de Paratiroides		
Paratiroidectomía subtotal –al menos 3.5 glándulas- o paratiroidectomía total. Considerar la posibilidad de autotransplante. No existe consenso sobre el momento más adecuado para realizarlo.	4	C
Timectomía transcervical en el momento de la paratiroidectomía.	4	C
No se recomienda paratiroidectomía mínimamente invasiva dada la frecuencia de afectación multiglandular.	4	C
Tumores neuroendocrinos pancreáticos		
El tratamiento recomendado es la cirugía siempre que sea posible, con estudio de extensión adecuado previo para su planificación.	4	C
En caso de gastrinoma pancreático, la cirugía puede ser curativa. Pero la mayoría de pacientes presenta múltiples gastrinomas duodenales submucosos. Se sugiere tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y valoración de los análogos de la somatostatina para disminuir la secreción gástrica.	4	C
En caso de tumores pancreáticos no funcionantes se recomienda considerar cirugía si >1 cm o si ha crecido de forma significativa en 6-12 meses.	4	C
Tumores de hipófisis		
Agonistas dopaminérgicos para el prolactinoma, octeotride o lanreotide para tumores GHRH, hipofisectomía selectiva transesfenoidal, radioterapia en casos de tumor residual o irresecable.	4	C
Tumores de timo, neuroendocrinos, broncopulmonares y gástricos		
El tratamiento recomendado es la cirugía, siempre que sea posible, que suele ser curativa. En tumor carcinoide gástrico, lesiones <10 mm, se puede seguir vigilancia endoscópica. Lesiones > 10 mm requieren resección endoscópica si es posible, o gastrectomía parcial o total según su tamaño.	4	C
Tumores adrenales		
El tratamiento quirúrgico es la elección en tumores funcionantes y en los no funcionantes de características atípicas, mayores de 4 cm, o con crecimiento significativo en un intervalo de 6 meses.	4	C

Referencias bibliográficas

1. Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2005 Aug 31 [updated 2015 Feb 12].
2. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: De Groot L, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier. 2010; 2719–2741
3. Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) and Type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386:2-15
4. Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:613– 622
5. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzniewski P et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg* 2010;34:249–255.
6. Li Y, Simonds WF. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2015;23:R229-47.
7. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR et al. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2990-3011.
8. Marini F, Giusti F, Brandi ML. Genetic test in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: An evolving story. *World J Exp Med*. 2015;5:124-9.
9. Yuan Z, Sánchez Claros C, Suzuki M, Maggi EC, Kaner JD, Kinstlinger N et al. Loss of MEN1 activates DNMT1 implicating DNA hypermethylation as a driver of MEN1 tumorigenesis. *Oncotarget*. 2016;7:12633-50.

Síndrome feocromocitoma/paraganglioma hereditario

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los criterios de estudio genético de Feocromocitoma/Paraganglioma?
- ¿Cuál es el riesgo de tumores en portadores de mutaciones?

1. Introducción

Feocromocitoma y Paragangliomas (FEO/PGL) son tumores cromafines, derivados del sistema nervioso simpático y parasimpático. En la clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud se utiliza el término *feocromocitoma* exclusivamente para tumores que surgen de la médula adrenal (80-85%) y *paraganglioma extra-adrenal* para tumores similares que surgen en otras localizaciones (15-20%)¹, aunque también se describen como feocromocitoma adrenal y feocromocitoma extra-adrenal a los tumores derivados del sistema simpático, y paragangliomas a los tumores derivados del sistema parasimpático². La incidencia es 1:30.000-1:100.000 en población general. Aproximadamente una tercera parte (10-50% según series) son hereditarios, con un patrón de herencia autosómica dominante. En muchas ocasiones segregan catecolaminas con repercusiones cardiovasculares, y dejados evolucionar pueden causar síntomas por efecto masa o por extensión a órganos adyacentes. Algunos paragangliomas tienen elevado potencial de malignización (10-17%, más frecuente en portadores de mutación en el gen *SDHB*). La detección precoz es crucial para evitar morbilidad cardiovascular y la mortalidad. La detección de una mutación patogénica en un caso índice resultará en el diagnóstico precoz de otros miembros de la familia²⁻⁴.

Los FEO/PGL puede formar parte de varios síndromes hereditarios autosómicos dominantes como Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (*MEN2*), Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (*MEN1*), enfermedad de Von Hippel Lindau (*VHL*), Paraganglioma Familiar asociado a genes del complejo de la succinato-deshidrogenasa (*SDH A, B, C, D*), Triada de Carney (paragangliomas, tumores del estroma gástrico, condromas pulmonares), Síndrome de Carney-Stratakis (paragangliomas y sarcomas del estroma gastrointestinal, GIST), Neurofibromatosis tipo 1 (*NFI*) y otros²⁻⁴.

2. Método diagnóstico

2.1. Diagnóstico clínico

2.1.1. Criterios para remitir a las UCGC

La historia clínica personal y familiar es fundamental para la identificación de un síndrome familiar concreto. El examen patológico del tumor, incluyendo inmunohistoquímica de las proteínas SDHB y SDHA, ayuda a identificar la posible causa genética⁵.

Se debe considerar asesoramiento y el estudio genético en los siguientes casos (NE 2b/B)^{6-7,9-10}:

- FEO/PGL con características sindrómicas específicas
- FEO/PGL en infancia y adolescencia
- Paranglioma
- Feocromocitoma sin historia familiar: se recomienda sólo en pacientes jóvenes (< 45 años) o en caso de bilateralidad

En diferentes estudios se ha detectado mutaciones germinales entre el 16,6-32% de todos los casos familiares y esporádicos, esto es >10% por el que la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda realizar estudio genético germinal (NE 2b/B)^{6,7}.

2.2. Diagnóstico clínico

2.2.1. Estudio de las mutaciones en los genes asociados a FEO/PGL

Desde 1990, se han identificado hasta 14 genes diferentes de susceptibilidad Feocromocitoma/Paranglioma hereditario: *NF1*, *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *EGLN1/PHD2*, *KIF1B*, *SDH5/SDHAF2*, *IDH1*, *TMEM127*, *SDHA*, *FH*, *MAX* y *HIF2*³.

Actualmente dentro del Programa de Cáncer Hereditario de la Comunitat Valenciana se estudian los siguientes genes *RET*, *VHL*, *MEN1*, *SDHB*, *SDHC* y *SDHD*. El uso de paneles de genes múltiples permitirá mejorar el diagnóstico genético.

El análisis genético en línea germinal se realiza mediante PCR-secuenciación Sanger de la secuencia codificante y uniones intrón-exón, y mediante MLPA de grandes deleciones y reordenamientos del gen correspondiente.

Se han descrito casos de paragangliomas malignos en la infancia, especialmente asociados a mutaciones en *SDHB*, y feocromocitomas en la infancia asociados a mutaciones en los genes *RET*, *VHL* y *NFI*. Se recomienda realizar estudio genético entre los 5-10 años de edad dependiendo o 10 años antes de la edad de diagnóstico del caso más joven en la familia¹¹ (NE 2bB).

2.2.2. Riesgo de tumores en portadores de mutaciones^{3,11}

Tabla 14. Riesgo de aparición de tumor/es según gen y penetrancia

GEN	Penetrancia (%)	Feo/Feo bil (%)	Pgl [s/ps] (%)	Múltiples (%)	Localización Pgl	Maligno (%)
<i>RET</i>	50	100 (63,2)	~ 0	0		2,9
<i>VHL</i>	10-26	90 (43,5)	18,6	0		3,4
<i>SDHD</i>	86	23,9 (0)	91,5[84/22]	56,4	Base cráneo, cuello 68% (40 años) Tórax y abdomen 35% (60 años)	3,5
<i>SDHB</i>	77	25 (0)	77,5[71/24]	20,8	Base cráneo, cuello 15% (40 años) Tórax y abdomen 69% (60 años)	34-97
<i>SDHC</i>		~ 0	100	16,7		~ 0
<i>SDHA</i>	<1	16,7	83,3	0		14,3
<i>SDHAF2</i>	D	0	100 [0/100]	86,7	Base cráneo, cuello	0
<i>MEN1</i>	<1	100	0	-		14,3
<i>NFI</i>	0,1-5,7	95 (14,1)	6,1	0		9,3

Feo: feocromocitoma, Feo bil: feocromocitoma bilateral, Pgl: paraganglioma, [s/ps]: [simpático/parasimpático].

D: desconocida

Las mutaciones en el gen *SDHD*, *SDHAF2*, y *MAX* presentan efecto de *imprinting* materno: causan enfermedad cuando la mutación se hereda del padre (alto riesgo), rara vez cuando se hereda de la madre (bajo riesgo).

2.2.3. Riesgo de otros tumores en portadores de mutación^{2,3,11}

El riesgo dependerá del síndrome diagnosticado.

Tabla 15. Riesgo de tumores en portadores de mutación

GEN	Tipo de tumor
<i>RET</i>	Carcinoma medular de tiroides, adenoma y carcinoma de paratiroides.
<i>VHL</i>	Cáncer renal, hemangioblastomas, tumores neuroendocrinos pancreáticos no secretores.
<i>SDHD</i>	Cáncer renal, GIST
<i>SDHC</i>	GIST
<i>SDHB</i>	Cáncer renal, GIST
<i>SDHA</i>	GIST
<i>MEN1</i>	Adenoma y carcinoma de paratiroides, tumores neuroendocrinos, adenomas hipofisarios, y otros.
<i>NF1</i>	Neurofibromas, gliomas, GIST, Leucemia Crónica Juvenil.

3. Medidas de reducción de riesgo

3.1. Seguimiento

3.1.1. Determinaciones bioquímicas

Está recomendada la determinación de Metanefrinas (metanefrina y normetanefrina) libres en plasma (La muestra debe extraerse en decúbito supino, después de un descanso) y fraccionadas en orina (siempre que sea posible por cromatografía líquida con espectrometría o por métodos electroquímicos) con carácter anual^{8,11} (NE 3b /B).

Se consideran diagnóstico de tumor las cifras superiores al cuádruple del de los valores considerados normales. En caso de resultado anormal y con cifras 4 veces inferiores del valor normal se puede realizar el test de supresión con clonidina.

3.1.2. Pruebas de imagen

Se deben realizar cuando haya evidencia bioquímica de FEO/PGL las siguientes pruebas y en los siguientes casos^{8,11}:

Tumor primitivo

La Tomografía Computarizada (TAC) tiene gran resolución espacial en tórax, abdomen y pelvis (sensibilidad 88-100%). La Resonancia Magnética (RMN) para localizaciones de base de cráneo y cuello tiene sensibilidad del 90-95%^{8,11,13}.

Tanto la TAC como la RMN son recomendados, aunque es preferible la RMN en niños, gestantes, alergia a contraste yodado, y para evitar excesiva radiación, sobre todo en pacientes con mutación en línea germinal^{8,12,13} (NE 3b/B).

Mutación en genes *SDHD* o *SDHC*¹¹

- RMN o TAC de cuello y base de cráneo cada 2 años.
- RMN corporal cada 4 años
- Gammagrafía I¹²³ MIBG cada 4 años

Mutación en gen *SDHB*¹¹

- RMN o TAC de tórax, abdomen, pelvis cada 2 años.
- Gammagrafía I¹²³ MIBG cada 4 años

3.2. Tratamiento

3.2.1. Cirugía

Se recomiendan los siguientes tratamientos quirúrgicos según el tipo tumoral:

Feocromocitoma:

Está indicada la adrenalectomía mínimamente invasiva^{8,11} (NE 3b/B).

En caso de grandes tumores se recomienda cirugía abierta para asegurar la resección completa y evitar ruptura y futura recurrencia^{8,11} (NE 4/C).

Paraganglioma:

Se recomienda cirugía abierta, aunque se podría hacer por laparoscopia en casos seleccionados^{8,11} (NE 4/C).

3.2.2. Terapia con radionúclidos

El tratamiento con I¹³¹-MIBG, consigue respuestas parciales en más del 50%.

Nuevos fármacos: Análogos de somatostatina con Y⁹⁰ o Ly¹⁷⁷ ofrecen resultados prometedores¹².

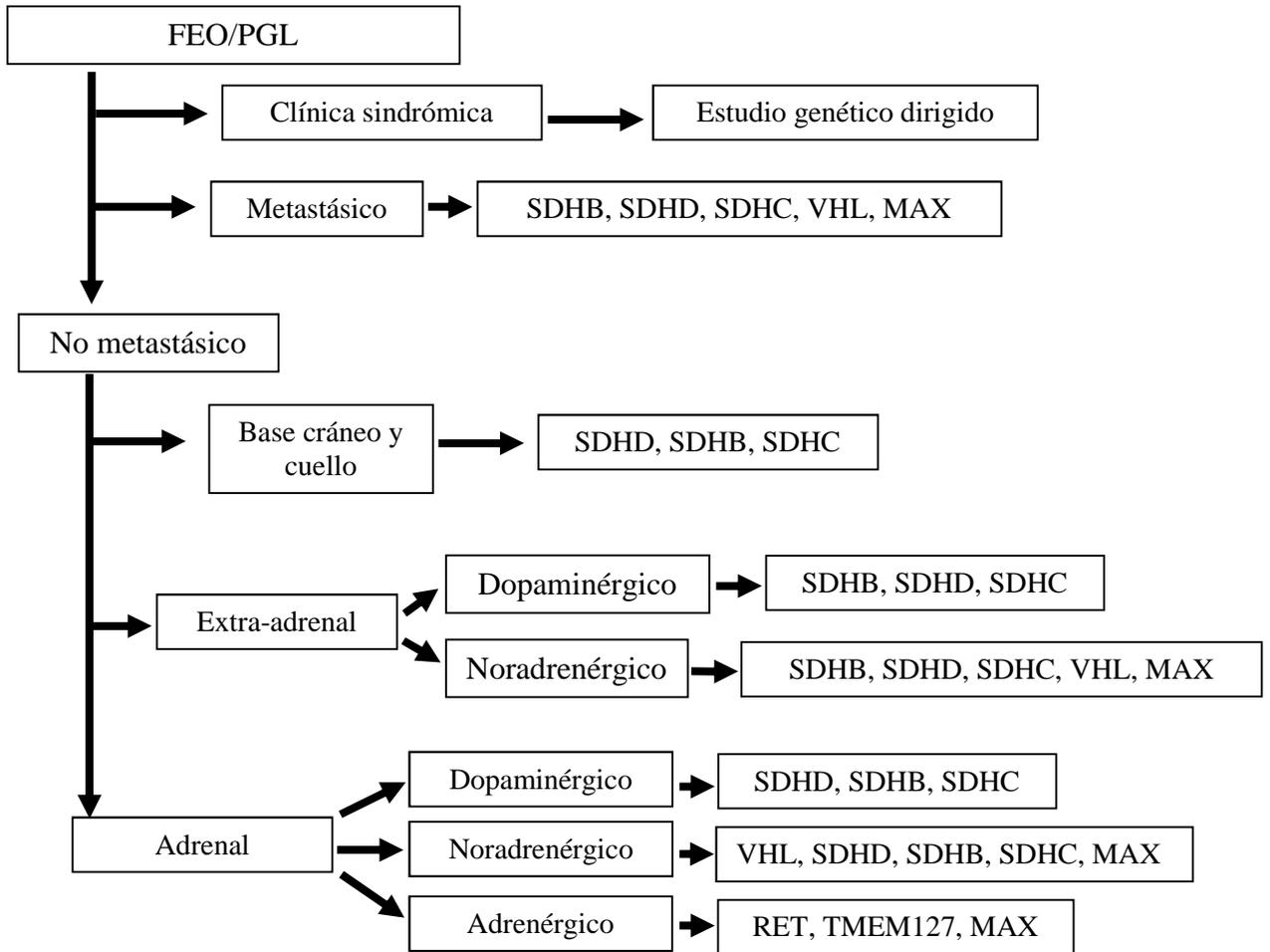


Figura 3. Algoritmo de toma de decisiones para el estudio genético del caso índice de los síndromes de Feocromocitoma y Paraganglioma hereditario⁸. Adaptado de Jacques W. M. Lenders, et al. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):1915–1942

Recomendaciones de estudio genético	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
<ul style="list-style-type: none"> FEO/PGL con características sindrómicas específicas. FEO/PGL en infancia y adolescencia. Paraganglioma. Feocromocitoma sin historia familiar: se recomienda sólo en pacientes jóvenes (< 45 años) o en caso de bilateralidad. 	2b	B
En diferentes estudios se ha detectado mutaciones germinales entre el 16,6-32% de todos los casos familiares y esporádicos, por lo que se recomienda realizar estudio genético germinal.	2b	B
Se recomienda realizar estudio genético entre los 5-10 años de edad dependiendo o 10 años antes de la edad de diagnóstico del caso más joven en la familia.	2b	B

Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Determinar catecolaminas y metanefrinas en plasma anual así como metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas anual.	3b	B
RMN cervico-torácico-abdomino-pélvico bianual.	3b	B

Recomendaciones de tratamiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Cirugía mínimamente invasiva en caso de (feocromocitoma).	3b	B
En caso de grandes tumores se recomienda cirugía abierta para asegurar la resección completa y evitar ruptura y futura recurrencia (feocromocitoma).	4	C
Se recomienda cirugía abierta, aunque se podría hacer por laparoscopia en casos seleccionados (paraganglioma).	4	C

Referencias bibliográficas

1. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO classification of tumours). Lyon, France: World Health Organization; 2004.
2. Jafri M, Maher ER. The genetics of pheochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:151-8.
3. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:R253-76
4. Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genetics* 2012; 205:1-11
5. Tischler AS, deKrijger RR. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Pathology of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22:T123-33.
6. Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1444-50.
7. Jafri M, Whitworth J, Rattenberry E, Vialard L, Kilby G, Kumar AV et al. Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic pheochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:898-906.
8. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915-42.
9. Rattenberry E, Vialard L, Yeung A, Bair H, McKay K, Jafri M et al. A comprehensive next generation sequencing-based genetic testing strategy to improve diagnosis of inherited pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1248-56.
10. Brito JP, Asi N, Bancos I, Gionfriddo MR, Zeballos-Palacios CL, Leppin AL et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/ paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:338-45.
11. Kirmani S, Young WF. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. . In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Initial Posting: May 21, 2008; Last Update: November 6, 2014.
12. Castinetti F, Kroiss A, Kumar R, Pacak K, Taieb D. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22:T135-45.
13. Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E162-73.

Evaluación psicológica del paciente y los familiares

1. Introducción

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

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

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

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

Los principales problemas psicológicos asociados al cáncer hereditario son los que se exponen en las tablas que se muestran a continuación:

Tabla 16. Problemas psicológicos asociados al cáncer hereditario

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

2. Objetivos de la evaluación psicológica

Objetivo general

Evaluar el estado emocional del usuario, en las diferentes etapas del asesoramiento genético, orientar y/o tratar en los casos necesarios así como favorecer su adaptación psicológica y adherencia a las medidas de seguimiento y de reducción de riesgo. Los algoritmos 6 y 7 muestran el flujo en la toma de decisiones en la evaluación psicológica

Objetivos específicos

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

3. Metodología de la evaluación psicológica:

La evaluación psicológica se realiza en las siguientes fases:

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

Los casos a evaluar son todos los usuarios en los que haya indicación médica de estudio genético.

Los contenidos a evaluar son los siguientes:

- Comprensión de la información que se le ha proporcionado¹⁴.
- Comprobar si ha tomado una decisión, con respecto al inicio del su estudio genético y la firmeza de la misma.
- La experiencia previa con la enfermedad y la repercusión que ha tenido sobre su persona.
- Pérdidas recientes o duelos no resueltos.
- Creencias erróneas y expectativas del cliente con respecto al resultado.
- Motivo para iniciar el estudio, es importante que la persona no venga presionada por el interés de otros familiares.
- Riesgo percibido de tener la mutación genética y de desarrollar un cáncer en el futuro.
- Reacciones emocionales y cognitivas ante el riesgo de cáncer: tristeza, ansiedad, culpa, ira, obsesiones, pensamientos intrusivos, etc.
- Psicopatologías en general, siguiendo los criterios del DSM-IV.

Los instrumentos de evaluación utilizados son los siguientes:

- Entrevista clínica semiestructurada (E1)
- Cuestionario General de Salud *General Health Questionnaire* [GHQ28] (Goldberg et al, 1979)¹⁵.
- Escala de Impacto del Evento Estresantes *Impact of Event Scale* [IES] (Horowitz et al, 1979)¹⁶.
- Escala de Preocupación de Cáncer *Cancer Worry Scale* [CWS] (Lerman y Schwartz, 1993)¹⁷.
- Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria [HAD] (Zigmond y Snaith, 1983)¹⁸.

Los criterios de intervención¹⁹⁻²² tras la primera valoración psicológica son los siguientes:

- Puntuaciones de los cuestionarios por encima del punto de corte, completado con impresión clínica global obtenida tras la entrevista.
- Duelos no resueltos por cáncer.

- Dificultades en la toma de decisiones en cuanto a someterse al estudio genético.
- Historia familiar oncológica (nº familiares afectos / nº portadores / nº fallecidos)

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

Los casos en los que se realizará el seguimiento son los siguientes²³⁻²⁵:

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

Los contenidos a evaluar son los siguientes²⁶⁻²⁹:

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

Los instrumentos de evaluación utilizados son los siguientes:

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

Los casos de intervención son aquellos en los que existen las siguientes alteraciones:

- Afectación emocional
- Conflicto decisional
- Psicopatología

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

Los casos de seguimiento son los que cumplen alguno de estos criterios:

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

Los instrumentos de evaluación utilizados son los siguientes:

- Entrevista clínica semiestructurada (E3).

Los contenidos a evaluar son los siguientes^{9, 28, 30-32}:

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

4. Intervención y tratamientos psicológicos

La intervención psicológica en familias que presentan una importante carga genética, y por tanto pueden tener experiencias traumáticas con la enfermedad, comienza con la evaluación y seguimientos del probando y posteriormente, según los resultados, realizamos intervenciones específicas tanto con el caso índice como con sus familiares estudiados. Por tanto, la intervención psicológica comienza con la evaluación previa a la extracción y finaliza aproximadamente al año de haber recibido los resultados³¹⁻³⁴.

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

El tratamiento psicológico se orienta a³⁸:

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

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

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

Psicoterapia en grupos de apoyo, en algunos trabajos se sugiere la necesidad de tratamiento en familias de alto riesgo, ya que la experiencia con la enfermedad puede condicionar la

comprensión de la información así como la percepción de riesgo estimado. La intervención grupal puede mejorar: distress emocional, depresión, ansiedad, aflicciones no resueltas⁴⁰⁻⁴¹.

Intervenciones psico-educativas:

Su objetivo es promover cambios cognitivos y conductuales en el tiempo⁴². El método es ofrecer información sobre diferentes aspectos como la salud, manejo de estrés y estrategias de afrontamiento. Los pacientes más beneficiados son aquellos con diagnósticos recientes, quienes están en los primeros estadios de la enfermedad, y los de buen pronóstico⁴³.

Los principales resultados obtenidos mediante la intervención psicoeducativa son los que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 17. Resultados obtenidos mediante la intervención psicoeducativa

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

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

Los principales métodos o herramientas utilizadas en la psicoterapia relacional son los siguientes³⁵:

Tabla 18. Métodos utilizados en la psicoterapia relacional

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

Psicoterapia cognitivo conductual:

Su objetivo es mejorar la sintomatología psicológica específica⁵⁴.

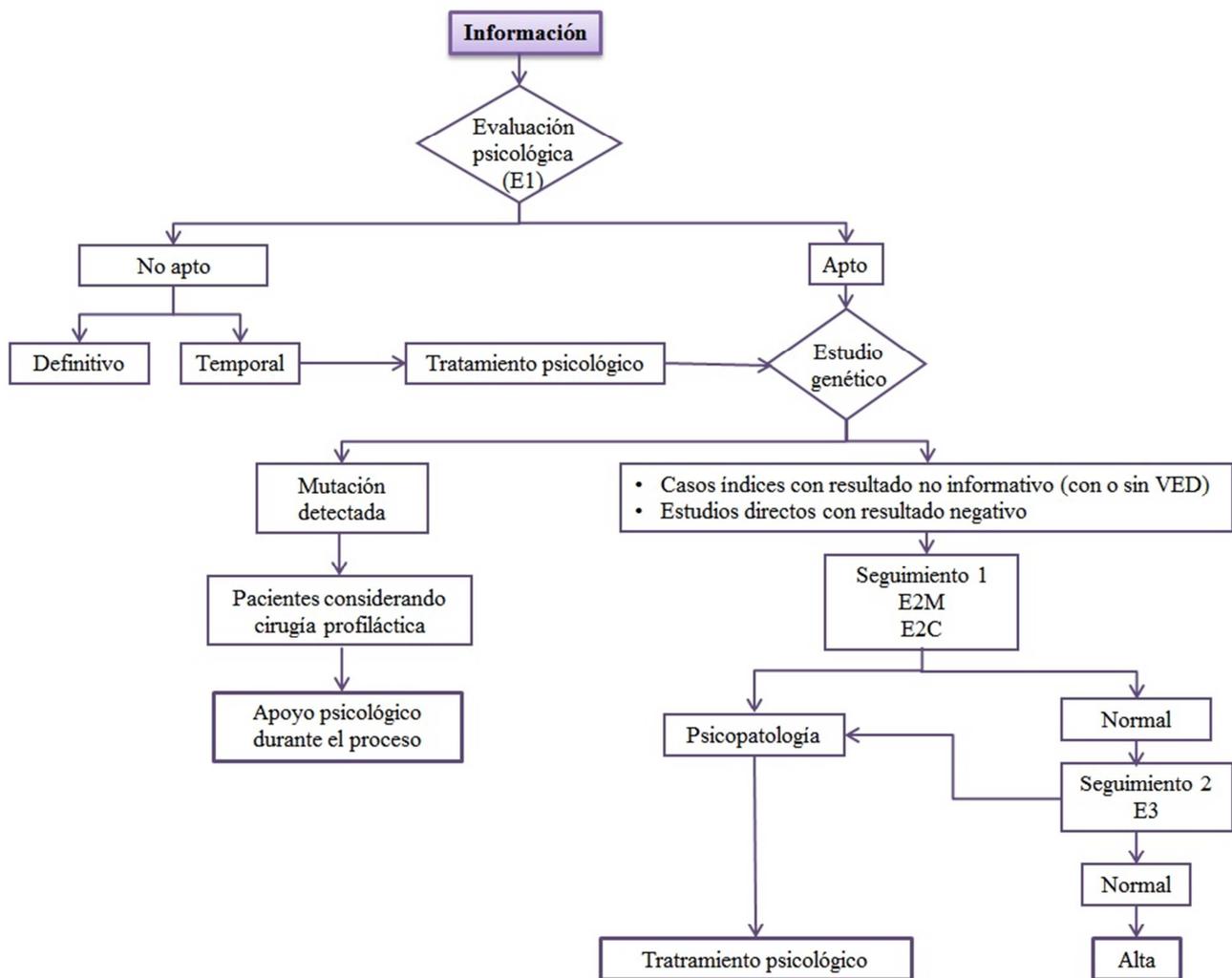
El método utilizado es la aplicación de técnicas cognitivo-conductuales a los problemas específicos.

Los pacientes más beneficiados son aquellos que presentan síntomas reactivos al diagnóstico inicial o tratamientos médicos derivados, y crisis vital reactiva al diagnóstico de la enfermedad intensidad moderada alta.

Los principales resultados obtenidos con la psicoterapia cognitivo conductual se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 19. Resultados obtenidos mediante la psicoterapia cognitivo conductual

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



Algoritmo 6. Toma de decisiones en casos índice y familiares: evaluación psicológica

Referencias bibliograficas

1. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *Journal of Clinical Oncology*, 21,2397-2406.
2. Bish A, Sutton S, Jacobs C, Levene S, Ramirez A y Hodgons S. Changes in psychological distress after cancer genetic counselling: A comparison of affected and unaffected women, *British Journal of Cancer* 2002; 86: 43-50.
3. Botkin JR, Croyle RT, Smith KR et al .A model protocol for evaluating the behavioural and psychosocial effects of BRCA1 testing. *Journal of The National Cancer Institute*.1996;88(13):872-81.
4. Lerman C, Schwartz M, Lin TH, Hughes C, Narod S, Lynch HT. The influence of psychological distress on use of genetic testing for cancer risk. *Journal consult Clin. Psychol*.1997;65:414-420.
5. Cruzado J A, Pérez-Segura P., Olivera H., Sanz R, Hernández V., Suarez A, Mendoza S. Necesidad de tratamiento psicológico en personas con riesgo de cáncer hereditario que inician Consejo Genético. Estudio de variables predictoras. *Psicooncología*. 2005; 2 (2-3), 303-316.
6. Heshka JT, Palleschi C, Howley H, Wilson B, Wells PS. A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing. *Genet Med*, 2008 Jan; 10(1): 19-32.
7. Gil F, Lianes P, Kash KM, Holland JC. Soporte psicológico, consejo genético y alto riesgo hereditario de cáncer. *Oncología*; 1994 17 (11):463-468.
8. Kash KM, Holland JC, Halper MS, Miller DG. Psychosocial distress and surveillance behaviours of women with a family history of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*.1992;8:24-30.
9. Meiser B, Butow P, Friedlander M, Barrat A, Schnieden V, Watson M, Brown J, y Tucker K. Psychological impact of genetics testing in women for high-risk breast cancer families. *European Journal of Cancer* 2002; 38:2025-2031.
10. Watson M, Lloyd S, Davidson J, Meyer L, Eeles R, Ebbs S, Murday V. The impact of genetic counselling on risk perception and mental health in women with a family history of breast cancer. *British J Cancer* 1999; 79:868-874.
11. Watson M, Foster C, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Davidson R, Mackay J, Morrison PJ, Hopwood P, Evans DG y Psychosocial Study Collaborators. Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre cohort. *British Journal of Cancer* 2004; 91: 1787-1794.
12. DiMillo J(1), Samson A, Thériault A, Lowry S, Corsini L, Verma S, Tomiak E. Living with the BRCA genetic mutation: an uncertain conclusion to an unending process. *Psychol Health Med*. 2013;18(2):125-34.
13. Milhabet I(1), Duprez C, Krzeminski A, Christophe V. Cancer risk comparative perception and overscreening behaviours of non-carriers from BRCA1/2 families. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013 Jul;22(4):540-8.
14. Cruzado JA, Pérez Segura P, Rojo L, Olivera H, Martínez R, Larsena MP, Pascual AM. Impacto psicológico del consejo genético valorado por el cuestionario de evaluación multidimensional del impacto de riesgo de cáncer (MICRA). Estudio de las propiedades psicométricas del MICRA. *Psicooncología*. Vol.8, Num. 1, 2011, pp. 125-142.
15. Goldberg, D.P. Hillier, V. F.: A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*. 1979; 9, 139-145.
16. Horowitz, M. Wilner, N. Alvarez, W.W.: Impact of Events Scale: A measure of subjective stress. *Psychosomatic Medicine* 1979; 41, 209-218.
17. Lerman, C, Schwartz, M.: Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*1993; 28, 145-155.
18. Zigmond, A. y Snaith R.: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychological Scandinava*, 1983; 67, 361-370
19. Bleiker ema, Hahn EE, Aaronson NK. Psychosocial issues in cancer genetics. *Acta Oncol* 2003; 42:276-286.
20. Hirschberg AM(1), Chan-Smutko G, Pirl WF. Psychiatric implications of cancer genetic testing. *Cancer*. 2014 Sep 18.
21. Eliezer D(1), Hadley DW, Koehly LM. Exploring psychological responses to genetic testing for Lynch Syndrome within the family context. *Psychooncology*. 2014 May 28.
22. Samama D(1), Hasson-Ohayon I, Perry S, Morag O, Goldzweig G. Preliminary report of the relationship between experience of death of a relative, illness perception, and psychological outcome among BRCA carriers. *Psychol Health Med*. 2014 Dec; 19(6):698-704.

23. Hanoch Y(1), Miron-Shatz T, Rolison JJ, Ozanne E. Understanding of BRCA1/2 genetic tests results: the importance of objective and subjective numeracy. *Psychooncology*. 2014 Oct;23(10):1142-8.
24. Tan MB, Bleiker EM, Menke-Pluymers MB, Van Gool AR, van Dooren S, Van Geel BN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels KC, Klijn JG, Brekelmans CT, Seynaeve C. Standard psychological consultations and follow up for women at increased risk of hereditary breast cancer considering prophylactic mastectomy. *Hered Cancer Clin Pract*. 2009 Mar 31;7(1):6.
25. Rosenberg SM, Partridge AH. Contralateral Prophylactic Mastectomy: An Opportunity for Shared Decision Making. *JAMA Surg*. 2014 May 21.
26. Kwong A, Chu AT. What made her give up her breasts: a qualitative study on decisional considerations for contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors undergoing BRCA1/2 genetic testing. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(5):2241-7.
27. Singh K, Lester J, Karlan B, Bresee C, Geva T, Gordon O. Impact of family history on choosing risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *Obstret Gynecol*. 2013 Apr;208(4):32
28. Hallowell N, Baylock B, Heiniger L, Butow PN, Patel D, Meiser B, Saunders C; kConFab Psychosocial Group on behalf of the kConFab Investigators, Price MA. Looking different, feeling different: women's reactions to risk-reducing breast and ovarian surgery. *Fam Cancer*. 2012 Jun;11(2):215-224
29. Rosenberg SM, Tracy MS, Meyer ME, Sepucha K, Gelber S, Hirshfield-Bartek J, Troyan S, Morrow M, Schapira L, Come SE, Winer EP, Partridge AH. Perceptions, knowledge, and satisfaction with contralateral prophylactic mastectomy among young women with breast cancer: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 17;159(6):373-81.
30. Heiniger L, Butow PN, Coll J, Bullen T, Wilson J, Baylock B, Meiser B, Price MA. Long-term outcomes of risk-reducing surgery in unaffected women at increased familial risk of breast and/or ovarian cancer. *Familial Cancer*, 2004, OCT 5
31. Cullen J, Scharwitz MD, Lawrence WF, Selby JV, y Manddelbatt JS. Short-term impact of cancer prevention and screening activities on quality of life. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 943-952.
32. Gritz ER, Peterson SK, Vernon SW, Marani SK, Baile WF, Wats BG, Amos CI, Frazier ML y Lynch PM. Psychological impact of genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 1902-1910.
33. Lobb E y Meiser B. Genetic Counselling and prophylactic surgery in women from familias with hereditary breast or ovarian cancer. *Lancet* 2004; 363: 1841-1842.
34. Matthews AK, Branderburg DL, Cummings S y Olopade OI. Incorporating psychological counsellor ina a cancer risk assessment program: necessity, acceptability, and potential roles. *Journal of Genetic Counselling* 2002; 11:51-64.
35. Iris van Oostrom, H. Meijers-Heijboer, H. J Duivenvoorden, A. H.J.T. Bröcker-Vriends, Ch. J. van Asperen, R.H. Sijmons, C. Seynaeve, A. R. Van Gool, J.G.M. Klijn and A. Tibben. Comparison of individuals opting for BRCA1/2 or HNPCC genetic susceptibility testing with regard to coping, illness perceptions, illness experiences, family system characteristics and hereditary cancer distress. *Patient Education and Counseling*, 2007 Jan; 65, (1), 58-68.
36. McInerney-Leo A, Biesecker BB, Hadley DW, Kase RG, Giambarresi TR, Johnson E, Lerman C, Struewing JP. BRCA1/2 testing in hereditary breast and ovarian cancer families: effectiveness of problem-solving training as a counselling intervention. *American Journal Medical Genetics* 2004,15; 130(3):221-227.
37. Roussi P, Sherman KA, Miller S, Buzaglo J, Daly M, Taylor A, Ross E, Godwin A. Enhanced Counseling for Women Undergoing BRCA ½ Testing: Impact on Knowledge and Psychological Distress- Results From a Randomized Clinical Trial. *Psychol Health*. Apr. 2010;25(4):401-415.
38. Sheard T, Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Brit J Cancer* 1999; 80:1770–80.
39. Newell SA, Sanson-Fisher RW, Savolainen NJ. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for the future. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:558–84.
40. Esplen MJ, Toner B, Hunter J, Glendon G, Liede A, Narod S, et al. A supportive-expressive group intervention for women with a family of breast cancer: results of a phase II study. *Psychooncology* 2000; 9(3):243-252.
41. Esplen MJ, Toner B, Hunter J, Glendon G, Butler K, Field B. A group therapy approach to facilitate integration of risk information for women at risk for breast cancer. *Can J Psychiatry* 1998;43(4):375-380.
42. Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided by adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22:1369–81.

43. Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995; 14:101–8.
44. Fawzy, F.I.: Psychosocial interventions for patients with cancer. What works and what doesn't. *European Journal of Cancer*, 1999; 31(11), 1559-1564
45. Greer, S., Moorey, S. y Baruch, J.D.R.: Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: a prospective randomised trial. *British Medical Journal*. 1992; 304, 675-680.
46. Cunningham, A.J., Lockwood, G.A., Edmonds, C. V.: Which cancer patients benefits most from a brief, group, coping skills program? *International Journal of Psychiatry in Medicine*. 1993; 23, 383-398.
47. Berglund, G., Bolund, C., Gustafsson, U. y Sjöden, P.: One-year follow-up of the "Starting Again" group rehabilitation programme for cancer patients. *European Journal of Cancer*, 1994-b. 30A, 1.744-1.751.
48. Moorey, S. y Greer, S., Watson, M., Baruch, J.D.R., Robertson., B.M., Mason, A., Rowden, L., Tunmore, R., Law, M., y Bliss, J.M. Adjuvant Psychological therapy for patients with cancer: Outcome at one year. *Psycho-Oncology*. 1994; 3, 39-46.
49. Payne DK, Lundberg JC, Brennan MF, Holland JC. A psychosocial intervention for patients with soft tissue sarcoma. *Psycho-Oncol* 1997; 6(1): 65-71.
50. McGoldrick, M; Gerson, R(2005). *Genogramas en la evaluacion familiar*. Barcelona: Gedisa.
51. Werner-Lin AV. Danger zones: risk perceptions of young women from families with hereditary breast and ovarian cancer. *Family Process*. 2007; 46:335-349.
52. Gonzalez S, Steinglass P, Reiss D (2002) Application of multifamily discussion groups in chronic medical disorders. *Family Process*, 28:69-87
53. Rolland JS, Williams JK (2005). Towards a biopsychosocial model of 21st century genetics. *Family Process*, 44,3-24
54. Fisch M. Treatment of Depression in Cancer; *JNCI Monographs* 2004 (32): 105-111; doi: 10.1093/jncimonographs/lgh011 © 2004 by [Oxford University Press](#).
55. Osborn RL, Demoncada AC, Feuerstein M. Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: meta-analyses. *Int J Psychiatry Med*. 2006; 36(1):13-34.
56. Osowiecki, D., Compas, B.E. Psychological adjustment to cancer: Control, beliefs and coping in adult cancer patients. *Cognitive Therapy and Research*. 1998; 22, 438-499.

Metodología de los laboratorios

1. Estudios genéticos diagnósticos y predictivos

Las técnicas de diagnóstico molecular aplicadas al campo del Cáncer Hereditario se centran en el análisis de mutaciones en **línea germinal**, es decir, aquellas alteraciones que están presentes normalmente en todas las células del individuo incluyendo las gónadas, y que por lo tanto pueden ser transmitidas a la generación siguiente por gametos con la alteración.

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

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

Tabla 20. Genes, localización cromosómica, estructura y secuencias de referencia

Síndrome	Tipo herencia	Gen	OMIM #	Localización cromosoma	Nº exones	Secuencia referencia*
Mama-Ovario	AD	<i>BRCA1</i>	113705	17q21.31	22	LRG_292
		<i>BRCA2</i>	600185	13q13.1	27	LRG_293
Lynch	AD	<i>MLH1</i>	120436	3p22.2	19	LRG_216
		<i>MSH2</i>	609309	2p21	16	LRG_218
		<i>MSH6</i>	600678	2p16.3	10	LRG_219
		<i>PMS2</i>	600259	7p22.1	15	LRG_161
		<i>EPCAM</i>	185535	2p21	9	LRG_215
Poliposis Adenomatosa Familiar	AD	<i>APC</i>	611731	5q22.2	15	LRG_130
Poliposis asociada MUTYH	AR	<i>MUTYH</i>	604933	1p34.1	16	LRG_220
MEN1	AD	<i>MEN1</i>	613733	11q13.1	10	LRG_509
MEN2	AD	<i>RET</i>	164761	10q11.21	20	LRG_518
Cowden	AD	<i>PTEN</i>	601728	10q23.31	9	LRG_311
Paraganglioma-Feocromocitoma hereditario	AD	<i>SDHB</i>	185470	1p36.13	8	LRG_316
		<i>SDHC</i>	602413	1q23.3	6	LRG_317
		<i>SDHD</i>	602690	11q23.1	4	LRG_9
Peutz-Jeghers	AD	<i>STK11</i>	602216	19p13.3	9	LRG_319
Retinoblastoma	AD	<i>RBI</i>	614041	13q14.2	27	LRG_517
Von Hippel Lindau	AD	<i>VHL</i>	608537	3p25.3	3	LRG_322

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

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

Se distinguen dos tipos de análisis genéticos según su finalidad:

Diagnósticos: ante la sospecha clínica de una patología de tipo hereditario se solicitan dichos estudios para confirmar, clasificar o excluir el diagnóstico clínico. Estos análisis se realizan en el individuo afecto elegido como caso índice. El estudio requiere el análisis completo y pormenorizado del gen o genes asociados con el síndrome de sospecha.

Predictivos: se trata de estudios en familiares a riesgo, encaminados a estimar con precisión el riesgo de una persona asintomática, de desarrollar la enfermedad en el futuro. Estos estudios se pueden ofrecer únicamente cuando se conoce la alteración genética responsable del síndrome en la familia, caracterizada previamente en el caso índice. En los estudios genéticos predictivos se analiza exclusivamente la presencia/ausencia de la alteración genética causante del síndrome en la familia en cuestión.

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

1.1. Tipo de alteraciones genéticas según su tamaño

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

1.2. Metodología de análisis

- La **secuenciación Sanger** es considerada la metodología “*gold standard*” para el diagnóstico genético de mutaciones puntuales y pequeñas inserciones o deleciones. El estudio genético diagnóstico en el caso índice debe abarcar la región codificante completa del gen (exones) y sus regiones flanqueantes (uniones intrón-exón). Los exones codificantes de cada gen son amplificados por PCR con cebadores específicos. Los amplicones generados son sometidos a la reacción de secuenciación con dideoxinucleótidos para posteriormente ser analizados por electroforesis capilar. Las alteraciones detectadas son confirmadas con una nueva PCR y reacción de secuenciación en ambos sentidos.
- **Las técnicas de secuenciación masiva (Next Generation Sequencing, NGS)** ofrecen una mejora sustancial de la eficiencia, permitiendo un aumento del rendimiento diagnóstico con una reducción del tiempo de respuesta y menores costes económicos. La gran capacidad de análisis de estos nuevos sistemas hace posible el estudio simultáneo de amplios paneles de genes, lo que está implicando un cambio radical en el estándar de los análisis genéticos en el ámbito asistencial. La incorporación en la práctica clínica de estos sistemas de NGS requiere de la confirmación de los resultados por secuenciación Sanger (para variantes de tipo puntual) o MLPA (para variantes de tipo gran reordenamiento. Ver en más abajo). Una adecuada validación analítica y clínica de la NGS por los laboratorios usuarios es necesaria. La sociedad Europea de Genética Humana (ESHG) establece una serie de recomendaciones para la implementación de la NGS en el ámbito clínico considerando tanto aspectos de tipo estratégico y de alcance como técnico-metodológico y estrategias de análisis de resultados e interpretación. Además, esta nueva tecnología tiene un impacto directo y muy relevante en el asesoramiento genético y el consentimiento informado².
- La detección de grandes reordenamientos (deleciones e inserciones) en los genes de interés generalmente se lleva a cabo mediante métodos semicuantitativos como es el *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA). Se pueden utilizar otras técnicas como la NGS, los arrays de CGH ó la PCR cuantitativa. En caso de detectarse alguna alteración mediante cualquiera de estas metodologías se precisa de una confirmación de los resultados mediante alguna de las otras técnicas alternativas.

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

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

- Los electroferogramas obtenidos como resultado de la secuenciación Sanger se analizan con programas específicos de análisis de secuencias.

- Los resultados de NGS se analizan mediante un análisis primario (controles de calidad, mapeo e identificación de variantes) y una priorización de variantes (anotaciones y filtrados).
- Se utiliza la nomenclatura recomendada por *Human Genome Variation Society* para la descripción de las variantes: <http://www.hgvs.org/mutnomen/>
- Clasificación de las variantes genéticas: se utilizan los criterios establecidos en las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG)³. Las variantes se clasifican en cinco clases.
 1. No patogénicas
 2. Probablemente no patogénicas
 3. Variantes de significado clínico desconocido
 4. Probablemente patogénicas y
 5. Patogénicas.

Desde el punto de vista clínico, las variantes de clase 1 y 2 son consideradas neutrales y no confieren riesgo. Las variantes 4 y 5 son consideradas patogénicas y de alto riesgo, mientras que las de clase 3 son de significado clínico desconocido y por consiguiente, en el momento actual, no puede establecer su implicación con la enfermedad.

- Las bases de datos sirven de apoyo para establecer el estado del conocimiento sobre la clasificación del significado clínico de las variantes. Se utilizan las siguientes bases de datos públicas de acceso gratuito:

Tabla 21. Bases de datos de consulta

Base de datos	Descripción
<i>Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) of Nucleotide Sequence Variation. National Center for Biotechnology</i> http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp	Base de datos de polimorfismos de nucleótido simple y variaciones de tipo inserción-delección de pequeño tamaño, microsatélites y variantes no polimórficas.
<i>Exome Variant Server</i> http://evs.gs.washington.edu/EVS/	Base de datos de exomas de 6500 individuos de norteamérica. Se muestran las frecuencias alélicas y genotípicas de los de origen europeo y los afroamericanos.
<i>ExAc Browser. Exome Aggregation Consortium</i> http://exac.broadinstitute.org/	ExAc base de datos de 60706 exomas fruto de la conjunción de resultados de una gran variedad de proyectos de secuenciación a gran escala y que se pone a disposición de la comunidad científica.
<i>ClinVar. National Center for Biotechnology</i> http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/	Base de datos que recoge información sobre variantes genéticas y su relación con las enfermedades
<i>Locus Specific Database. Human Genome Variation Society</i> http://www.hgvs.org/locus-specific-mutation-databases/?field_hgnc_gene_symbol_title=	En esta página web se presenta un listado de bases de datos locus específico de variantes genéticas con el vínculo a sus respectivas páginas web.
<i>Locus Specific Database (LSDB). The Human Variome Project</i> http://grenada.lumc.nl/LSDB_list/lsdbs	En esta página web se presenta un listado de bases de datos locus específico de variantes genéticas con el vínculo a sus respectivas páginas web.
<i>Human Gene Mutation Database (HGMD)</i> www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php	Base de datos que recoge las variantes genéticas patogénicas o probablemente patogénicas publicadas como responsables de enfermedades hereditarias. Institute of Medical Genetics in Cardiff
<i>Universal Mutation Database (UMD)</i> http://www.umd.be/	Base de datos de mutaciones y datos clínicos de pacientes en diferentes genes relacionados con cáncer hereditario: <i>APC, BRCA1, BRCA2, TP53, RB1, MEN1, SUR1, VHL, WT1, MLH1, MSH2, MSH6</i> .
<i>Leiden Open Variation Database (LOVD)</i> http://www.lovd.nl/2.0/index_list.php	En esta página web se presenta un listado de bases de datos locus específico en formato LOVD de variantes genéticas con el vínculo a sus respectivas páginas web.
<i>Internacional Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors (InSiGHT)</i> http://www.insight-group.org	Base de datos de genes asociados a tumores gastrointestinales hereditarios.
<i>Breast Cancer Information Core</i> http://research.nhgri.nih.gov/bic/	Base de datos de genes asociados a cáncer de mama hereditario.
<i>CIBERER Sanish Variant Server (CSVS)</i> http://csvs.babelomics.org/	Base de datos de variabilidad genética en población española. Contiene datos de exomas o genomas de 790 individuos sanos españoles no relacionados.

1.4. Posibles resultados del estudio genético:

Estudio genético del caso índice de la familia.

- *No informativo*: cuando el resultado del estudio genético no aporta información válida para poder ofrecer tests predictivos que permitan discriminar entre individuos de alto y bajo riesgo en los familiares directos del caso índice. Esta situación ocurre siempre que no se

detecta ninguna mutación patogénica o probablemente patogénica y puede suceder entre un porcentaje muy variable dependiendo del síndrome y de la historia personal y familiar de cáncer. Dentro de este apartado se incluirían los resultados de **variantes de significado clínico desconocido**.

- *Positivo*: cuando en el estudio genético se detecta una variante patogénica o probablemente patogénica que puede ser considerada causante del síndrome. Dicha mutación puede ser utilizada en los familiares directos como marcador predictivo de alto riesgo de cáncer relacionado con el síndrome.

Estudio genético directo de familiares a riesgo.

- *Negativo (verdadero negativo)*: cuando no se detecta en un estudio predictivo la mutación patogénica previamente caracterizada en el caso índice de la familia. Los individuos con un resultado verdadero negativo tienen el riesgo poblacional de padecer cáncer, son considerados por tanto como de bajo riesgo.
- *Positivo*: cuando se detecta en un estudio predictivo la mutación patogénica previamente caracterizada en el caso índice de la familia. Los individuos a riesgo portadores de mutación patogénica presentan un alto riesgo de padecer cáncer asociado al síndrome y han de ser informados de las recomendaciones de seguimiento para esta situación.

Informe de los resultados.

- De acuerdo con las recomendaciones de la ESHG⁴, el informe del estudio genético debe contener la siguiente información:
- Identificación del laboratorio donde se realiza el diagnóstico.
- Identificación del individuo.
- Diagnósticos de cáncer y patologías asociadas y edades de cada diagnóstico.
- Identificación de la familia.
- Criterios de estudio. Historia familiar de cáncer.
- Identificación del tipo de espécimen.
- Identificación del solicitante y destinatario.
- N° de identificación del informe.
- Fechas de obtención del espécimen y de emisión del resultado.
- Tipo de estudio efectuado.
- Resultado de la determinación analítica realizada.
- Interpretación biológica de los resultados.
- Interpretación clínica de los resultados.

- Opciones ulteriores.
- Comentarios.
- Alcance y metodología utilizada en el estudio genético. Niveles de sensibilidad y especificidad analíticos.
- Identificación del facultativo responsable de la validación del informe.

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

CONGENIA: Portal de Gestión del Cáncer Familiar. Toda la información clínica y genética de los pacientes y familiares a riesgo atendidos en las Unidades de Consejo Genético en Cáncer de la Comunitat Valenciana queda recogida y custodiada en CONGENIA. Este fichero se creó mediante Orden de 2 de enero de 2007, del conseller de Sanidad, por la que se crean los ficheros informatizados “Sigma”, “Prg. Consejo genético en el Cáncer” y “Prg. Prev. del Cáncer Colorrectal”. Su finalidad y uso es la gestión y evaluación de los resultados del Programa de Prevención de Consejo Genético en el Cáncer de la Comunitat Valenciana y realizar estudios epidemiológicos para investigación sanitaria sobre cáncer, siendo la Dirección General de Salud Pública el órgano responsable del mismo. Los datos que están recogidos en el fichero están sometidos a nivel de seguridad alto, según los criterios recogidos en el Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal.

2. Pre-estudio genético asociado al síndrome de Lynch

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

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

El cribado previo al rastreo de mutaciones va a permitir reducir el número de análisis genéticos innecesarios, así como orientar el estudio de mutaciones a uno o dos genes concretos en los casos seleccionados⁵.

Referencias bibliográficas

1. LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159.
2. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, Race V, Sistermans E, Sturm M, Weiss M, Yntema H, Bakker E, Scheffer H, Bauer P. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2016 Jan;24(1):2-5.
3. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.
4. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, Fowler B, Hehir-Kwa JY, Miller K, Oosterwijk C, Peterlin B, van Ravenswaaij-Arts C, Zimmermann U, Zuffardi O, Hastings RJ, Barton DE; European Society of Human Genetics. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet.* 2014 Feb;22(2):160-70.
5. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2014 Aug;147(2):502-26.

Anexo 1. Aspectos legales y éticos

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

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

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

Otro aspecto importante a tener en consideración es el relacionado con la información obtenida en la actividad del consejo genético, que puede afectar a determinados miembros de la familia, especialmente considerando el marco legislativo actual que deja muy claro que es el individuo al que se le realiza el análisis quien de forma expresa escoge si quiere dar esta información y a quién. Precisamente por esto, podemos encontrarnos en situaciones problemáticas como por ejemplo, la negativa al estudio de segregación familiar de una mutación. Legalmente la responsabilidad directa de la comunicación de esta información a sus familiares incumbe al propio paciente². Pero no es menos cierto que en la predisposición hereditaria al cáncer son cada vez más efectivas las medidas de prevención en los individuos portadores de una alteración genética, por lo tanto ante la negativa de un paciente a dar esta información se plantea un dilema ético donde entran en conflicto el derecho a la privacidad del paciente con el derecho a la salud de otros miembros de la familia. Para evitar esta situación o similares podemos tomar algunas medidas, como discutir antes de hacerse un estudio genético los posibles dilemas éticos y legales que pueden surgir; fomentar la participación de la familia en el proceso de asesoramiento y en la toma de decisiones; o dar la opción en la hoja de consentimiento de indicar las personas a las que se autoriza a dar esta información¹.

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

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

Referencias bibliográficas

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

Anexo 2. El consentimiento informado

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

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

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

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

En el caso del consejo genético en cáncer, es especialmente importante el desarrollo de nuevas líneas de investigación que permitan mejorar el conocimiento en esta materia. Las muestras biológicas, obtenidas en el transcurso del estudio genético, pueden ser de gran interés para la realización de proyectos de investigación.

El desarrollo, al amparo de esta Ley, del Decreto 143/2008 de 3 de octubre, recoge en el artículo 10 *“El consentimiento se sustanciará como un acto autónomo en los casos que la investigación constituya el único objetivo de la muestra”*. En el caso que la finalidad de la/s muestra/s obtenidas del paciente sea el estudio, *“el consentimiento previo podrá prever la posible utilización ulterior de las mismas para cualquier línea de investigación biomédica, si ésta fuera depositada en un biobanco y su cesión, acordada de conformidad con lo establecido en la normativa básica sobre biobancos”*.

A las personas que participan en el programa de consejo genético en cáncer, se les solicita de forma **independiente** el consentimiento para el estudio genético y el consentimiento para depositar la muestra excedente en un biobanco que podría ser utilizada con fines de investigación biomédica de acuerdo con la normativa vigente.

Por la importancia que este tipo de acto tiene en la práctica médica del consejo genético, se incluyen a continuación los consentimientos utilizados para estudio genético en sangre periférica y/o tejido tumoral y para investigación.

a) CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ANÁLISIS GENÉTICO, DE UTILIDAD CLÍNICA, EN SANGRE PERIFÉRICA Y/O TEJIDO TUMORAL

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Nº DE HISTORIA CLÍNICA.....
HOSPITAL.....
SIP.....

1.- IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento que se le propone es
.....
.....
.....y consistirá en la realización un/unos análisis genético/s a partir del tejido
excedente del proceso diagnóstico histopatológico y/o a partir de una muestra de sangre para
detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético,
pudiendo incluir pruebas indirectas para la detección de productos génicos o metabolitos
específicos indicativos de cambios genéticos determinados.

2.- OBJETIVO

La finalidad de todos los análisis que se le proponen, así como aquellos que se le pudieran hacer en un futuro es, sobre todo, detectar posibles mutaciones, poder analizar el riesgo familiar y proceder a la correcta caracterización / diagnóstico del cáncer que padece y la optimización del manejo clínico de su enfermedad.

Debe saber, en cualquier caso, que se le informará verbalmente de los resultados de los mismos.

Las muestras destinadas al análisis genético, incluyendo las pruebas indirectas para la detección de productos génicos o metabolitos específicos indicativos de cambios genéticos determinados, se realizarán en los distintos laboratorios acreditados para tal fin de la institución que está tratando su enfermedad: anatomía patológica, análisis clínicos, hematología, microbiología, genética y biología molecular.

Las muestras, una vez procesadas, se almacenarán en el centro..... durante el tiempo necesario para realizar todo el

proceso de análisis descrito y a continuación serán destruidas, salvo que se estime la conveniencia de otros usos para lo que se requerirá, nuevamente, su consentimiento.

En el caso en el que los análisis genéticos se deban hacer fuera de la institución que le está prestando asistencia, sus datos de identificación personales serán debidamente codificados.

3.- BENEFICIOS ESPERADOS

Los resultados del análisis genético se evaluarán teniendo en cuenta los antecedentes clínicos personales y familiares, los resultados de la exploración física, las pruebas complementarias y la interpretación clínica del personal facultativo. En todo momento será debidamente informado de las repercusiones que los análisis genéticos vayan a tener sobre el manejo clínico de su enfermedad.

Si se demuestra que usted es portador de una variación génica que puede ser heredada, y por tanto transmitida a la descendencia, se le ofrecerá la posibilidad de consejo genético.

4.- CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN

Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Tiene derecho tanto a ser informado como a que no se le informe de sus datos genéticos y otros datos personales obtenidos en el estudio.

Estos datos pueden repercutir en algunos miembros de su familia, por lo cual usted valorará la conveniencia de transmitirles dicha información.

5.- CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN Y DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

La decisión de no realizarse el estudio genético es totalmente voluntaria, pudiendo negarse e incluso pudiendo revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe en el Centro.

Esto no tendrá ninguna repercusión en la asistencia médica que reciba o pueda recibir usted o sus familiares en el centro. Para revocar este consentimiento deberá dirigirse al mismo facultativo con el que firmó el presente consentimiento.

6.- PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

Los datos resultantes de los análisis se almacenarán en el archivo de la unidad del consejo genético. Los profesionales sanitarios del centro tendrán acceso a los datos que consten en su historia clínica en tanto sea pertinente para la asistencia que le presten. El personal que acceda a los datos genéticos en el ejercicio de sus funciones quedará sujeto al deber de secreto de forma permanente.

Ha de saber que la información sobre sus datos personales y de salud serán incorporados y tratados en una base de datos informatizada cumpliendo con las garantías que establece la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación sanitaria aplicable.

Los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un periodo mínimo de 5 años, tras los cuales podrá solicitar su cancelación. Para solicitar la cancelación deberá hacerlo por escrito y dirigirse a la dirección médica del centro que trató su enfermedad. En caso que usted no solicitara dicha cancelación, los datos se mantendrán indefinidamente.

7.- DECLARACIONES Y FIRMAS FIRMAS Y FECHAS

Declaración del paciente:

D./Dña.....de.....años de edad, con domicilio en.....DNI..... y nº de SIP.....

D./Dña.....de.....años de edad, con domicilio en.....DNI..... en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del paciente.....con DNI.....y nº de SIP.....

DECLARO

Que el/la Dr./ra..... el/la

interlocutor principal del procedimiento con el equipo asistencial (según art. 10.7 L.G.S.), me ha explicado que el cáncer es una enfermedad en la que participan alteraciones a nivel genético que son las responsables de que un tumor se desarrolle.

También se me ha informado que podemos ser portadores de variantes genéticas que pueden predisponer al desarrollo del cáncer.

Manifiesto que estoy satisfecho/a con la información recibida, que se me ha informado verbalmente de los procedimientos de análisis genético a los que voy a ser sometido, que he podido hacer las preguntas que he estimado conveniente, a las que se ha respondido adecuadamente y que comprendo el alcance del procedimiento, por lo que en tales condiciones,

OTORGO LIBRE Y VOLUNTARIAMENTE MI CONSENTIMIENTO PARA ANÁLISIS GENÉTICO, DE UTILIDAD CLÍNICA, EN SANGRE PERIFÉRICA Y/O TEJIDO TUMORAL.

En.....a..... de..... de.....

Fdo:

Declaración del profesional de salud:

He informado debidamente

En.....a.....de.....de.....

Fdo.:

Dr./a.....DNI.....Colegiado n°.....

8. AUTORIZACIÓN

- AUTORIZO para que la persona abajo indicada puedan ser informadas sobre los resultados e implicaciones del estudio.

Nombre:.....Teléfono.....
.....

9. RENUNCIO

- RENUNCIO a ser informado de los resultados del estudio

10. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

D.
/D^a.....como
interesado, de.....años de edad, con domicilio
en.....
..... y D.N.I. nº Revoco el consentimiento
prestado en fecha....., que doy con esta fecha por
finalizado, sin tener que dar explicaciones y sin que esto tenga ninguna repercusión en la
asistencia médica que reciba o pueda recibir usted o sus familiares en el centro.

En.....a.....de.....de
.....

Fdo.:

Yo,
D./Dña.....con
DNIcomo representante legal de
D/Dña.....con DNI.....,
revoco el consentimiento prestado en fecha.....de.....dey
no deseo proseguir la donación voluntaria, que doy con esta fecha por finalizada.

En.....a.....de.....de.....

Fdo.:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE SANGRE Y/O TEJIDOS EXCEDENTES PARA INVESTIGACIÓN

BIOBANCO: _____

DONANTE: _____

ACERCA DE LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA INVESTIGACIÓN

1.- IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento que se le propone consiste en donar voluntariamente muestra/s biológica/s de tejido excedente del proceso diagnóstico histopatológico y/o a partir de una muestra de sangre periférica. Estas muestras biológicas podrán ser utilizadas en proyectos de investigación biomédica, científicamente aprobados.

Las muestras que done se almacenarán en el biobanco arriba indicado que forma parte de la Red Valenciana de Biobancos, autorizado por la administración autonómica y que cumple con los requerimientos establecidos en la normativa vigente.

Sus muestras sólo podrán ser utilizadas en proyectos de investigación avalados científicamente que previamente sean aprobados por los comités externos a los que esté adscrito este biobanco, incluyendo el Comité de Ética para la Investigación. En ocasiones dichos estudios se realizarán fuera del centro en el que ha sido atendido/a.

Las muestras seguirán almacenadas en el biobanco hasta el fin de las existencias si no existe una revocación del presente consentimiento.

2.- OBJETIVO

El.....dispone de un biobanco donde se depositará sus muestras, constituido con la finalidad de recoger y almacenar muestras biológicas humanas para realizar proyectos de investigación biomédica o diagnósticos. Los resultados derivados de dichos proyectos de investigación pueden derivar en el descubrimiento de métodos para el mejor diagnóstico de las enfermedades y medicinas para tratar enfermedades.

3.- BENEFICIOS ESPERADOS

No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas y éstas no tendrán valor comercial. Sin embargo, si las investigaciones que se pudieran realizar tuvieran

éxito, podrían ayudar en el futuro a pacientes que tienen la misma enfermedad o padecen otras enfermedades similares.

Las muestras de los tejidos y/o sangre no serán vendidas o distribuidas a terceros con fines comerciales pero los costes de conservación y envío se cubrirán sobre una base sin ánimo de lucro.

La donación de muestras no impedirá que usted o su familia puedan hacer uso de ellas siempre que estén disponibles, cuando por razones de salud puedan ser necesarias.

4.- CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN

Sólo si usted lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información de la que contamos en este momento y/o de tomar una nueva muestra que pudiera ser interesante en el desarrollo de la investigación biomédica, en cuyo caso volverá a ser informado/a de la situación y tendrá la libertad de participar o declinar dicha participación.

Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Tiene derecho tanto a ser informado como a que no se le informe de sus datos genéticos y otros datos personales obtenidos en la investigación. A estos efectos, se entenderá que no desea recibir tal información salvo que manifieste lo contrario, utilizando para ello el formulario que tiene a su disposición en el centro en el que está siendo atendido.

Estos datos pueden repercutir en algunos miembros de su familia, por lo cual usted valorará la conveniencia de transmitirles dicha información.

5.- CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN Y DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

La decisión de donar sus muestras de tejidos sobrantes y de sangre es totalmente voluntaria, pudiendo negarse a donarlas e incluso pudiendo revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe en el Centro.

Si decidiera revocar el consentimiento que ahora presta, la parte de las muestras que no se hayan utilizado en la investigación, será destruida o anonimizada. Tales efectos, no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo una vez haya revocado su consentimiento.

6.- RIESGOS

El procedimiento que se le propone (describir los posibles riesgos)

.....
.....
.....
.....

7.- PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

Sus datos personales y de salud serán incorporados y tratados en una base de datos de la que es responsable el biobanco para llevar a cabo la investigación descrita en este documento y el cumplimiento de sus obligaciones legales.

La cesión a otros centros de investigación, públicos o privados, de sus muestras de tejidos y/o sangre o de sus derivados, así como de la información contenida en las bases de datos vinculada a las mismas y a su estado de salud, se realizará mediante un procedimiento de codificación, esto es, desligando la información que le identifica sustituyéndolo por un código.

Asimismo, el titular de los datos personales podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, y de revocación del consentimiento (en este último caso, conforme al formulario que figura en el apartado 9) en los términos previstos en la normativa aplicable, dirigiendo al biobanco el escrito correspondiente firmado por Ud. y copia de documento acreditativo de su identidad.

8.- DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaración del donante:

D./Dña.....de.....años de edad, con domicilio en.....DNI..... y nº de SIP.....

D./Dña.....de.....años de edad, con domicilio en.....DNI..... en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del paciente..... con DNI..... y nº de SIP.....

DECLARO

Que he sido informado por el profesional de salud abajo firmante:

- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
- Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación o anonimización de todos mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas o distribuidas. Esta eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.
- Que en cualquier momento, yo, mi Representante Legal, o Tutor, de conformidad con lo establecido en el artículo 4, punto 5 de la Ley 14/2007 de investigación biomédica, de 3 de julio, puedo solicitar información sobre los datos genéticos y otros datos personales que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

CONSIENTO FIRMAS Y FECHAS

-Que el Hospital u otros centros de investigación, públicos o privados, utilicen mis datos y las muestras, incluyendo la información sobre mi salud, para investigaciones biomédicas, manteniendo siempre la confidencialidad de mis datos

-Libre y voluntariamente en la donación voluntaria de

o Muestra/s
de.....

-Que yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (márquese sí o no) a que el personal de la Red Valenciana de biobancos me contacte en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos y/o tomar nuevas muestras

Si

No

En.....a.....de.....de
.....

Fdo.:

Declaración del profesional de salud:

He informado debidamente al donante

En.....a.....de.....de
.....

Fdo:

Dr./a.....DNI.....Colegiado

Nº.....

9. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña.....con
DNI.....revoco el consentimiento prestado en
fecha.....de.....de.....y no deseo proseguir la donación voluntaria,
que doy con esta fecha por finalizada

En.....a.....de.....de
.....

Fdo.:

Yo, D./Dña.....con DNI
.....como representante legal de
D./Dña.....,con
DNI.....,revoco el consentimiento prestado en
fecha.....de.....de.....
y no deseo proseguir la donación voluntaria, que doy con esta fecha por finalizada

En.....a.....de.....de
.....

Fdo.:

**SOLICITUD DE INFORMACIÓN DE DATOS GENÉTICOS RESULTADO DE LAS
INVESTIGACIONES**

RED VALENCIANA DE BIOBANCOS

BIOBANCO: _____

PACIENTE:

D./Dña.....de.....años de edad, con
domicilio
en.....DNI.....
..... y nº de SIP.....

D./Dña.....de.....años de edad, con
domicilio
en.....DNI.....
.....en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del
paciente....., con
DNI..... y nº de SIP.....

SOLICITO

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

En.....a.....de.....de...
.....

Fdo.:

Anexo 3. Unidades de consejo genético en cáncer (UCGC) en la Comunitat Valenciana. Sectorización

Las UCGC se consideran unidades clínicas dentro de los servicios de oncología médica de los hospitales. Estas unidades en conjunto atenderán a toda la población de la Comunitat Valenciana, con el ámbito territorial de los departamentos de salud y la sectorización que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 22. Sectorización de las UCGC

Unidad Consejo Genético en Cáncer	Hospitales del Departamento	Departamento de Salud
UCGC Hospital Provincial de Castellón	H. Comarcal de Vinarós	Vinarós
	H. Provincial de Castellón H. General de Castellón	Castellón
	H. La Plana	La Plana
UCGC Hospital Clínico Universitario de Valencia	H. Sagunto	Sagunto
	H. Clínico Universitario de Valencia	Valencia – Clínico - Malvarrosa
	H. Francesc de Borja Gandia	Gandia
	H. Dénia	Dénia
UCGC Hospital Universitario La Fe de Valencia	H. Arnau de Vilanova	Valencia – Arnau de Vilanova Llíria
	H. La Fe	Valencia – La Fe
	H. Manises	L’Horta – Manises
	H. Requena	Requena
	Consorcio H. General Universitario de Valencia	Valencia – H. General
	H. Dr. Peset	Valencia – Dr. Peset
	H. La Ribera (Alzira)	La Ribera
	H. Lluís Alcanyís Xàtiva	Xàtiva – Ontinyent
	H. General d’Ontinyent	
H. Verge dels Liris Alcoi	Alcoi	
UCGC Hospital General Universitario de Elche	H. Vila Joiosa	La Marina Baixa
	H. Sant Joan d’Alacant	Alacant – S. Joan
	H. General d’Elda	Elda
	H. General d’ Alacant	Alacant – General
	Hospital General U. de Elche	Elche - General
	H. Veja Baja Orihuela	Orihuela
	H. Torreveja	Torreveja
Instituto Valenciano de Oncología	Instituto Valenciano de Oncología	

Sectorización de laboratorios que realizan análisis genéticos

Los laboratorios que realizan análisis genéticos para el consejo genético en cáncer y los genes que se estudian para el Programa son los siguientes:

Tabla 23. Sectorización de laboratorios que realizan análisis genéticos

Hospital/Centro	Laboratorio	Síndromes	Genes	Ámbito
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia	Genética y Diagnóstico Prenatal	Síndrome de Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Comunitat Valenciana
		Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i> y <i>MUTYH</i>	
		Síndrome de neoplasia endocrina multiple tipo 2	<i>RET</i>	
		Síndrome de retinoblastoma hereditario	<i>RBI</i>	
	Biología Molecular	Cáncer de mama y ovario hereditario	<i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	UCGC del H Clínico, H. de Castellón, H. de Elche, H. La Fe
Hospital General Universitario de Elche	Genética Molecular	Síndrome de Lynch	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>	Comunitat Valenciana
		Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	
		Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	
		Síndrome de neoplasia endocrina multiple tipo 1	<i>MEN1</i>	
		Síndrome de Feocromocitoma/Paraganglioma hereditario	<i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> y <i>SDHD</i>	
Instituto Valenciano de Oncología	Biología Molecular	Cáncer de mama y ovario hereditario	<i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	UCGC IVO

Servicios de anatomía patológica – laboratorios de biología molecular para el estudio del síndrome de Lynch

Los servicios de anatomía patológica donde se ha efectuado el diagnóstico anatomopatológico de la neoplasia realizarán, para el Consejo Genético en Cáncer, el estudio inmunohistoquímico (IHQ) de las proteínas de los genes *MMR* para el cribado molecular del cáncer de colon hereditario no polipósico o síndrome de Lynch.

El estudio de inestabilidad de microsatélites (IMS), metilación de *MLH1* y mutación de *BRAF* se realizará en los servicios de anatomía patológica o laboratorios de biología molecular de referencia

Tabla 24. Servicios de anatomía patológica y/o laboratorios de biología molecular de referencia para el estudio de inestabilidad de microsatélites (IMS), metilación de *MLH1* y mutación de *BRAF*

Hospital/Centro
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
Hospital General Universitario de Elche
Instituto Valenciano de Oncología (IVO)

Anexo 4. Manual de calidad de los laboratorios de genética molecular

1. Introducción

En 2005 se pusieron en marcha en la Comunitat Valenciana las unidades de consejo genético en cáncer. Los laboratorios que realizan las correspondientes determinaciones genéticas se definieron y sectorizaron atendiendo a los siguientes requisitos:

1. Capacidad técnica: Alta cualificación de los profesionales. Experiencia en el manejo de las tecnologías de diagnóstico estandarizadas y capacidad de innovación y puesta a punto de nuevas aproximaciones técnicas de diagnóstico. Empleo de las técnicas consideradas válidas y clínicamente adecuadas en nuestro medio, con actualización permanente en función de la investigación. Experiencia en técnicas ya instauradas y aprendizaje de las incorporables.
 - Unidad funcional con otros laboratorios clínicos hospitalarios: análisis clínicos, bioquímica/ biología molecular y anatomía patológica.
 - Integración con los servicios clínicos, especialmente con las unidades de consejo genético.
2. Infraestructura adecuada: instalaciones y recursos técnicos y materiales. Posibilidad de uso compartido del equipamiento por diferentes laboratorios clínicos del hospital.
3. Plazo aceptable para obtener resultados, entre 1 y 2 meses.
4. Adecuación a los requerimientos normativos y de control de calidad.
5. La actividad clínica del laboratorio debe estar vinculada a la actividad investigadora formando parte de redes y grupos de investigación nacionales e internacionales en genética molecular del cáncer.
6. Eficiencia en el coste.

Los laboratorios de diagnóstico genético implicados deben de contar con la autorización administrativa pertinente y tener implementado un Manual de Calidad con programas de control interno y evaluación externa. Además, deberán:

- Adoptar los principios de buenas prácticas recogidos en las Directrices de la OECD para garantizar la calidad de los estudios genéticos moleculares¹ y las consideraciones de la Comisión Europea sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos²
- Estar registrados en los principales directorios españoles y europeos de genética molecular (AEGH-SEOM, EDDNAL, EuroGenTest y Orphanet).
- Participar en los sistemas de acreditación que se establezcan (acreditación de profesionales a través de Asociación Española de Genética Humana, especialidad de Genética Clínica o

similar; acreditación de la gestión y competencia técnica de los laboratorios a través de la norma ISO15189 o similar).

El Manual de Calidad de cada laboratorio debe contemplar el registro y documentación de todos los aspectos relacionados con la gestión y competencia técnica del laboratorio. El procedimiento analítico en su conjunto y los métodos utilizados en él deben de estar validados y sometidos a controles de calidad internos y externos con exhaustivos registros de datos que permitan, no solo detectar los errores en el sistema, sino también identificar las causas para plantear medidas correctivas y preventivas, en su caso. El objetivo final de la política de calidad es ofrecer un sistema de mejora continua que se traduce en un mejor servicio asistencial para el paciente

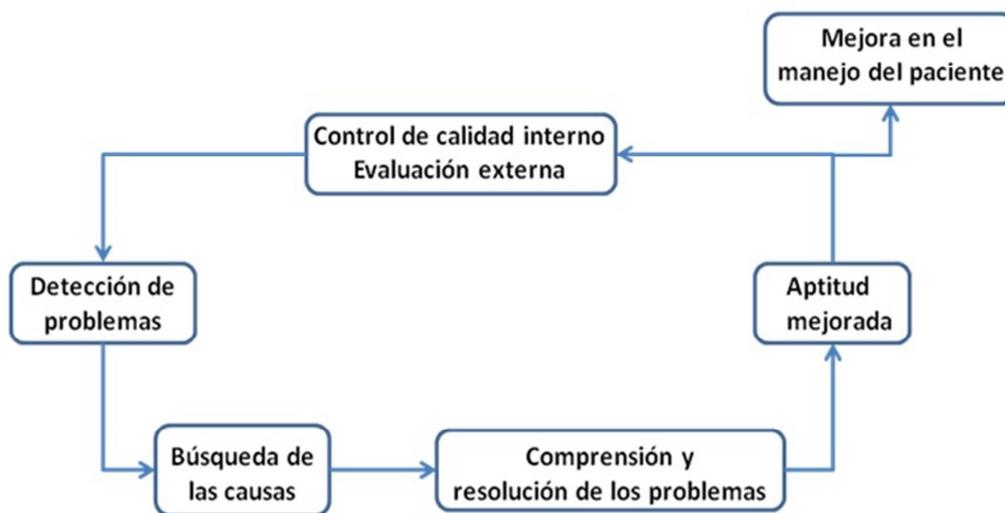


Figura 4. Sistema de mejora de la calidad

En la siguiente tabla se muestran los aspectos técnicos a considerar y que deben de estar debidamente documentados en el Manual de Calidad según la Organización Internacional de Normalización (ISO15189: Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia.).

Tabla 25. Aspectos técnicos del manual de calidad

Personal	<p>Organigramas.</p> <p>Políticas y descripción de puestos.</p> <p>Registros de calificación del personal.</p> <p>Responsabilidades del Director del Laboratorio.</p>
Instalaciones y condiciones ambientales	<p>Especificaciones sobre espacio, diseño, instalaciones, servicios, condiciones ambientales, almacén, limpieza y acceso.</p> <p>Seguridad de los pacientes y del personal.</p>
Equipamiento de laboratorio	<p>Calificación de instrumentos.</p> <p>Mantenimiento de instrumentos.</p> <p>Registro de instrumentos.</p> <p>Documentación de instrumentos.</p>
Etapa pre-analítica	<p>Solicitud de determinaciones.</p> <p>Instrucciones para la preparación del paciente.</p> <p>Toma de muestra.</p> <p>Trazabilidad y transporte de las muestras.</p> <p>Aceptación y rechazo de muestra.</p>
Procedimientos analíticos	<p>Validación y verificación de ensayos.</p> <p>Documentación y revisión de los procedimientos de análisis.</p> <p>Interferencias e intervalos de referencia.</p>
Aseguramiento de la calidad de los procedimientos	<p>Control de Calidad Interno.</p> <p>Estimación de Incertidumbre.</p> <p>Trazabilidad.</p> <p>Control de Calidad Externo.</p>
Procedimientos post-analíticos	<p>Revisión de resultados</p> <p>Almacenamiento de muestras</p> <p>Disposición segura de muestras.</p>
Informe de los resultados	<p>Elementos del informe.</p> <p>Período de retención de informes.</p> <p>Valores de alerta y pánico.</p> <p>Comunicación telefónica, registros.</p> <p>Modificaciones.</p>

2. Determinaciones que se realizan

La cartera de servicios actual incluye el estudio de los síndromes de cáncer hereditario y genes responsables que vienen recogidos en el capítulo de Metodología de los laboratorios. Así mismo, en dicho capítulo se detallan los métodos y técnicas que se utilizan para su análisis.

3. Aseguramiento de la calidad de los procedimientos

3.1. Control de calidad interno

Se establecen controles de calidad internos en todas las fases del proceso: pre-analítica, analítica y post-analítica.

Fase Pre-analítica:

1. La información que debe contener la solicitud de estudios genéticos así como la documentación que se debe anexar
2. Normas de transporte de las muestras biológicas
3. Criterios de aceptación/rechazo de las muestras biológicas
4. Condiciones de biodepósito y custodia
5. Registros de no conformidades y de medidas correctivas y preventivas.

Los laboratorios deberán de informar a las Unidades de Consejo Genético en Cáncer sobre los datos de contacto, horarios, la cartera de servicios y los tiempos de respuesta, así como lo descrito en el párrafo anterior.

Fase analítica:

1. Calibración y programa de mantenimiento de equipos.
2. Validación de las técnicas³.
3. Verificación del funcionamiento de los reactivos y las técnicas.
4. Protocolo de controles positivos y negativos en los estudios de rutina.
5. Estudios confirmatorios.
6. Comparación interobservadores.
7. Secuencias de referencia.
8. Nomenclatura utilizada en la descripción de variantes genéticas.
9. Registros de no conformidades y de medidas correctivas y preventivas.

Fase post-analítica:

1. Criterios de clasificación de variantes genéticas.
2. Bases de datos de consulta.

3. Posibles resultados del estudio genético.
4. Modelo de informe⁴.
5. Conservación de muestras, resultados e informes.
6. Vías de comunicación para consultas con las Unidades de Consejo Genético en Cáncer
7. Registros de no conformidades y de medidas correctivas y preventivas.

3.2. Control de Calidad Externo

Los laboratorios deben disponer de un plan de participación en programas de intercomparación que permita una evaluación externa de la calidad de los servicios analíticos que se ofrecen. Los organismos proveedores de programas de intercomparación deberán, preferiblemente, estar acreditados con la norma ISO17043 (Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para los ensayos de aptitud).

Actualmente, EMQN (*European Molecular Quality Network*) ofrece controles de calidad externos en los siguientes síndromes de cáncer hereditario que están en cartera de servicios del Programa de Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana:

- Cáncer de mama y ovario hereditario.
- Síndrome de Lynch.
- Poliposis adenomatosa familiar.
- Síndrome de retinoblastoma hereditario.
- Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.
- Síndrome de Von Hippel Lindau.

Todos estos esquemas de intercomparación se realizan con una periodicidad anual. En los controles externos de síndromes hereditarios se envían tres casos clínicos supuestos con sus correspondientes alícuotas de ADN y se evalúa tanto el genotipado de la muestra como la interpretación de los resultados y el informe.

Además, EMQN ofrece un control de calidad externo genérico para la técnica de la secuenciación Sanger (*DNA sequencing. Full scheme*). Este esquema puede ser utilizado como control externo en aquellos síndromes en los que no se dispone de ensayos de intercomparación específicos. El formato de este esquema es similar a los esquemas de enfermedades: periodicidad anual, se analizan tres muestras de ADN y se evalúa el rendimiento de las secuencias, el genotipado y la interpretación de los resultados.

4. Gestión de la información

4.1. CONGENIA: Portal de Gestión del Cáncer Familiar.

Toda la información clínica y genética de los pacientes y familiares a riesgo atendidos en las Unidades de Consejo Genético en Cáncer de la Comunidad Valenciana queda recogida y custodiada en CONGENIA, tal y como se describe en el capítulo de Metodología de los laboratorios.

5. Normativa aplicable

- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- DECRETO 108/2000, de 18 de julio, del Gobierno Valenciano, por el que se regula la autorización de los laboratorios clínicos. [2000/X6160].
- LEY 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- DECRETO 176/2004, de 24 de septiembre, del Consell de la Generalitat, sobre autorización sanitaria y el Registro Autonómico de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios. [2004/F9916].
- ORDEN de 18 de abril de 2005, de la Consellería de Sanitat, por la que se regulan los procedimientos de autorización sanitaria de centros y servicios sanitarios en el ámbito territorial de la Comunidad Valenciana. [2005/X7227].
- Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica.
- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.
- Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

6. Organismos de interés

AEGH (Sociedad Española de Genética Humana <http://www.aegh.org>). A través de su Comisión de Cáncer Hereditario promueve y coordina actuaciones relacionadas con el cáncer hereditario, dirigidas tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes y sus asociaciones. Existe una estrecha colaboración con la Sección de Cáncer Hereditario de la SEOM.

SEOM (Sociedad Española Oncología Médica <http://www.seom.org/>). La Sección de Cáncer Hereditario se encarga de la promoción del conocimiento y la asistencia en Cáncer Hereditario dentro del ámbito de la SEOM. Existe una estrecha colaboración con la Comisión de Cáncer Hereditario de la AEGH.

EDDNAL (European Directory of DNA Diagnostic Laboratories <http://www.eddnal.org>). Su objetivo es proveer de una herramienta de información entre genetistas clínicos y profesionales sanitarios sobre la disponibilidad de servicios de estudios genéticos para enfermedades raras. EDDNAL también tiene como objetivos promover la calidad en los estudios genéticos y facilitar el desarrollo de nuevos tests diagnósticos.

EMQN (European Molecular Quality Network <http://www.emqn.org>). Organización sin ánimo de lucro que promueve la mejora de la calidad de los estudios genéticos estableciendo, armonizando y difundiendo las buenas prácticas. Son proveedores acreditados (ISO17043) de programas de intercomparación a nivel mundial en colaboración con otras organizaciones como EuroGenetest, CF Network, UKNEQAS for Molecular Genetics, RCPA QAP, RfB y EAA.

EuroGenTest (<http://www.eurogentest.org>). Es un proyecto financiado por la Comisión Europea que pretende armonizar el proceso de los estudios genéticos desde la toma de muestras hasta el asesoramiento genético. El objetivo final es asegurar que todos los aspectos relacionados con los estudios genéticos son realizados con altos niveles de calidad ofreciendo así resultados exactos y fiables en beneficio de los pacientes.

ORPHANET (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>)

Orphanet es el portal de información de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos, dirigido a todos los públicos. Orphanet está formado por un consorcio de alrededor de 40 países, coordinado por el equipo francés del INSERM. Los equipos nacionales se encargan de recopilar la información relacionada con las consultas especializadas, laboratorios médicos, investigación en curso y asociaciones de pacientes en su país. El objetivo de Orphanet es contribuir a la mejora del diagnóstico, cuidado y tratamiento de los pacientes con enfermedades raras.

Referencias bibliográficas

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo Plaza Luis M, Albert A. "Directrices de la OECD para la gestión de la calidad de los estudios genéticos moleculares" Madrid: AETS (Instituto de Salud Carlos III) - OECD, Madrid. Diciembre de 2007.
2. McNally E, Cambon-Thomsen A. Comisión Europea. Dirección General de Investigación 2004. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos.
3. Izquierdo Álvarez S, López Yeste ML, Bernabeu Andreu FA, et al. Recomendaciones para la elaboración de documentos relativos a la validación o verificación de los procedimientos analíticos en los laboratorios clínicos. Recomendación (2014). Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.
4. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al on behalf of the ESHG Quality committee. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetics). *European Journal of Human Genetics* (2014) 22, 160–170.

Anexo 5. Circuito de atención preferente para el estudio de los genes *BRCA1/2* en las UCGC de la Comunitat Valenciana

Podrá acceder al *circuito preferente* para el estudio genético de *BRCA1/2* la paciente que **cumpla alguna de las siguientes circunstancias:**

- Mujer con cáncer de mama que cumpla criterios de estudio y esté pendiente de cirugía, para valorar la posibilidad de mastectomía vs. cirugía conservadora
- Mujer con cáncer de ovario y haya iniciado una 2ª línea de tratamiento siendo platino sensible, para valorar la posibilidad de tratamiento de mantenimiento con Olaparib al finalizar el tratamiento QT de la 2ª línea.

Las mujeres que cumplen criterios de circuito preferente:

- Serán remitidas por parte de los facultativos especialistas de departamento (oncología médica, cirugía, ginecología,...) a las UCGC. El servicio que proponga la orden de interconsulta, también deberá informar telefónicamente o a través de correo electrónico a la UCGC de referencia.
- En las UCGC habrá una agenda reservada exclusivamente para las pacientes de este circuito y serán valoradas antes de 15 días de la solicitud de interconsulta.
- En la primera cita en la UCGC la paciente será
 - Valorada por oncología y enfermería (elaboración de historia clínica y árbol familiar)
 - Valorada por psicología
 - En lo posible, se obtendrá la muestra para el análisis genético
- La UCGC hará el envío de la muestra que irá con la etiqueta *circuito preferente*
- El laboratorio entregará el resultado del análisis genético en un máximo de 6 semanas a la UCGC solicitante
- La comunicación de los resultados a la paciente se realizará en menos de 1 semana desde que el laboratorio remita el resultado.

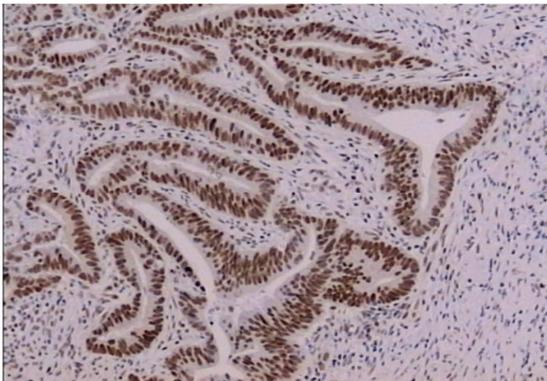
Esto garantiza que las pacientes que cumplan los criterios de circuito preferente obtengan el resultado de su análisis genético en un plazo máximo de 9 semanas a partir del momento en que es remitida a las UCGC.

Anexo 6. Procedimiento para la interpretación del estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras

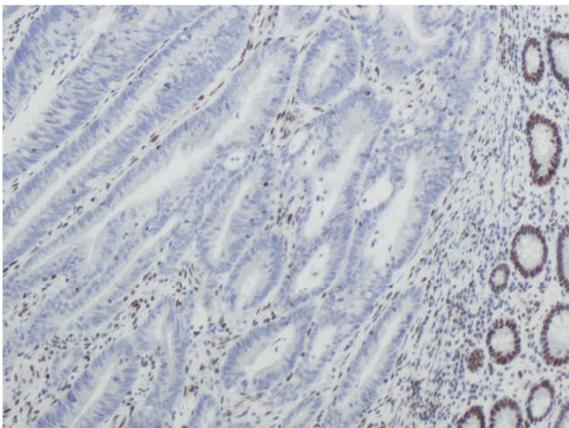
Protocolo para la interpretación de resultados:

La tinción normal es nuclear, tanto en las células tumorales como en las células del estroma, los linfocitos o la mucosa no tumoral.

Un caso se considera **normal** para una proteína (**expresión conservada**) si se observa tinción nuclear en las células tumorales en cualquier campo. No es necesario informar de la intensidad de la tinción.



Para considerar un caso como **alterado** (con **pérdida de expresión inmunohistoquímica**) es imprescindible observar ausencia de tinción nuclear en las células tumorales con presencia en ese campo de un control interno positivo (linfocitos intratumorales, células del estroma, mucosa no tumoral).

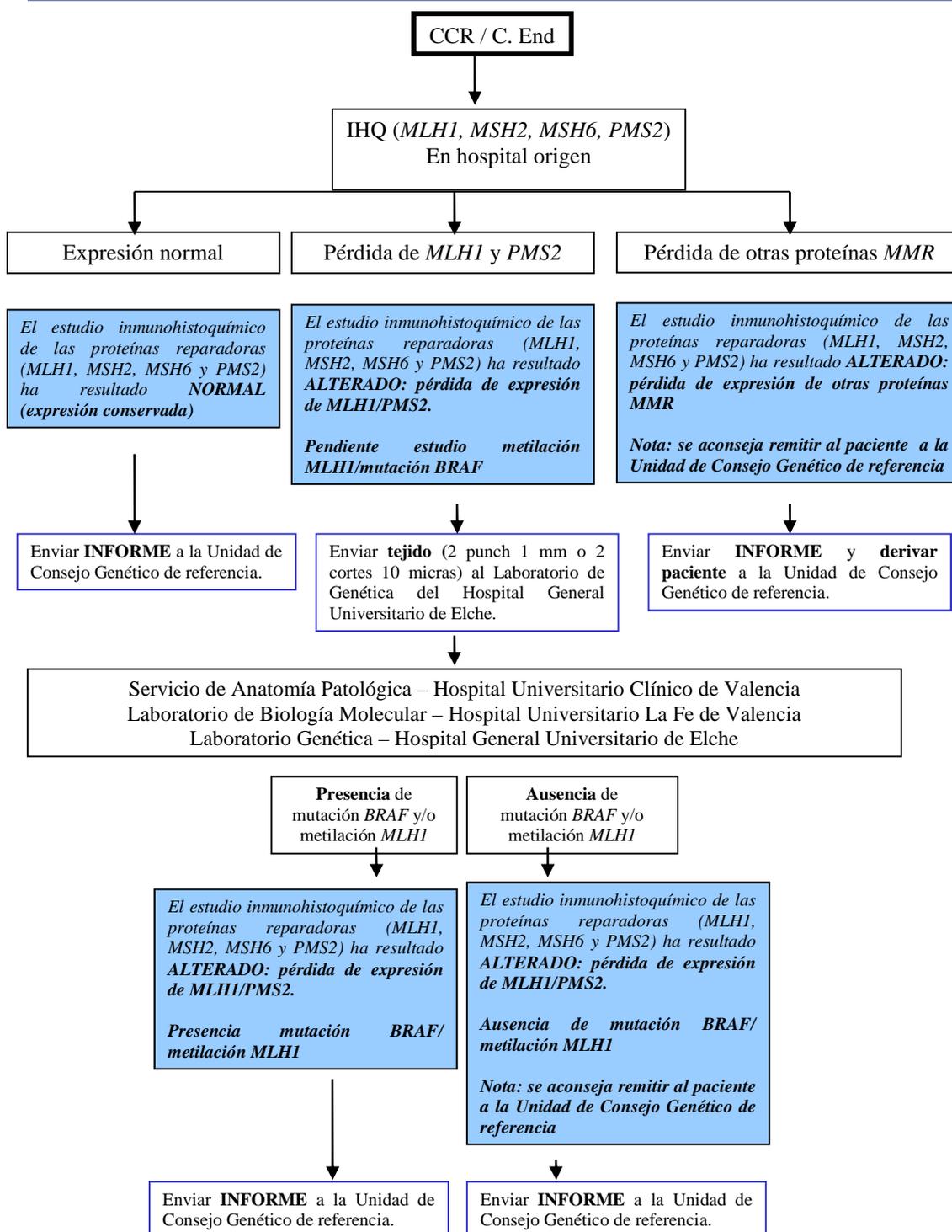


Un caso se considera **no valorable** cuando, siendo negativo el tumor, no se observa control interno positivo. En estos casos repetimos la técnica y si continúa siendo no valorable solicitamos la biopsia endoscópica (sin defectos de fijación). Cuando un caso continúa siendo no valorable para alguna proteína, lo informamos como tal, indicando que en caso de resultar el tumor con inestabilidad de microsatélites (IMS), se comience el estudio genético por ese gen.

Patrones frecuentes:

1. Pérdida de expresión de *MLH1* y *PMS2*
2. Pérdida de expresión de *MSH2* y *MSH6*
3. Pérdida de expresión de *MSH6* aislada
4. Pérdida de expresión de *PMS2* aislada
5. En ocasiones aisladas puede haber pérdidas focales de *MSH6* asociadas a pérdida de *MLH1* y *PMS2*. Esto es atribuible a que *MSH6* tiene una secuencia microsatélite en región codificante, por lo cual puede estar mutada como un evento secundario.

PROGRAMA DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER



Resultado NORMAL:

En caso de que no se detecte pérdida de expresión de las proteínas reparadoras se emitirá el siguiente informe:

*El estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) ha resultado **NORMAL** (expresión conservada de las proteínas reparadoras)*

Resultado ALTERADO:

En caso de pérdida de expresión de **MSH2/MSH6** o pérdidas aisladas de **MSH2, MSH6 o PMS2**. Se emitirá el siguiente informe:

*El estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) ha resultado **ALTERADO**: Pérdida de expresión inmunohistoquímica de*

Nota: se aconseja remitir al paciente a la Unidad de Consejo Genético de referencia

En caso de pérdida de expresión de **MLH1/PMS2** se debe remitir tejido tumoral (2 punch de 1 mm o 2 cortes de 10 micras en tubo eppendorf) junto con el resultado inmunohistoquímico al laboratorio de referencia para realización del estudio de metilación de **MLH1** o de mutación **BRAF**. El resultado será remitido al patólogo solicitante para que lo integre en el informe definitivo.

En caso de **METILACIÓN MLH1 y/o MUTACIÓN BRAF** se remitirá el siguiente informe:

*El estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) ha resultado **ALTERADO**: Pérdida de expresión inmunohistoquímica de **MLH1/PMS2**.*

El estudio molecular ha resultado:

MLH1 METILADO

BRAF MUTADO

En caso de ausencia de **METILACIÓN MLH1** o **MUTACIÓN BRAF** se remitirá el siguiente informe:

*El estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) ha resultado **ALTERADO**: Pérdida de expresión inmunohistoquímica de **MLH1/PMS2**.*

El estudio molecular ha resultado:

MLH1 NO METILADO

BRAF NO MUTADO

Nota: se aconseja remitir al paciente a la Unidad de Consejo Genético de referencia

Resultado NO VALORABLE:

En caso de que alguna proteína resulte no valorable, tras haber repetido la técnica en la biopsia endoscópica, se debe remitir tejido tumoral (2 punch de 1 mm o 2 cortes de 10 micras en tubo eppendorf) junto con el resultado inmunohistoquímico al laboratorio de referencia (tabla 24) para realización del estudio de inestabilidad de microsatélites.

En caso de **TUMOR ESTABLE** se remitirá el siguiente informe:

*El estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) ha resultado **NO VALORABLE**:*

Expresión conservada de _____

Expresión no valorable de _____

*El estudio de inestabilidad de microsatélites ha resultado: **TUMOR ESTABLE***

En caso de **TUMOR INESTABLE** se remitirá el siguiente informe:

*El estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) ha resultado **NO VALORABLE**:*

Expresión conservada de _____

Expresión no valorable de _____

*El estudio de inestabilidad de microsatélites ha resultado: **TUMOR INESTABLE***

Nota: se aconseja remitir al paciente a la Unidad de Consejo Genético de referencia

Anexo 7. Biobanco

1. Introducción

El concepto de biobanco como repositorio que recoge, almacena y distribuye material biológico y su información clínica asociada, emerge como estrategia de apoyo a la investigación clínica y traslacional, constituyendo un recurso esencial para el diagnóstico, la investigación basada en la genómica, proteómica y metabolómica, la investigación terapéutica y la búsqueda de biomarcadores, entre otros.

La disposición de compartir muestras e información con otros grupos para investigación de excelencia, es lo que marca el verdadero futuro de los biobancos para convertirlos en verdaderos Centros de Recursos Biológicos (Biological Resource Centres)¹.

Con la finalidad de promover la investigación en el ámbito de los procesos oncológicos, uno de los objetivos incluidos en las bases del Programa de Consejo Genético en Cáncer de la CV fue la creación, dentro de su estructura organizativa, de una colección con fines de investigación biomédica a partir de los excedentes de las muestras empleadas en el diagnóstico².

Cuatro años después de la puesta en marcha del Programa, coincidiendo con la creación del Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP) en 2008, se sentaron las bases para la creación de la Colección de Cáncer Hereditario de la Comunitat Valenciana en el Biobanco para la Investigación Biomédica y en Salud Pública de la Comunitat Valenciana (Biobanco IBSP-CV).

A través del circuito asistencial de las UCGC se incorporó en su algoritmo de actividad y seguimiento la posibilidad de participar como donante a la colección de muestras biológicas asociada al Programa. Una vez se ha determinado el riesgo frente al síndrome hereditario identificado en el proceso asistencial, se ofrece la posibilidad de realizar un estudio genético. En el mismo acto se le ofrece el consentimiento informado para donar el excedente del estudio genético con fines de investigación biomédica, y por tanto la muestra será destinada al Biobanco IBSP-CV una vez terminado el proceso asistencial. De esta forma, los pacientes y familiares son informados en la propia consulta acerca de la finalidad que tienen los biobancos, del interés que pueden tener sus muestras donadas en la realización de proyectos de investigación, de los derechos que presentan como donantes, etc, siendo posteriormente invitados a donar el excedente de sus muestras al biobanco.

2. El Biobanco IBSP-CV

El Biobanco IBSP-CV se constituye como un servicio de apoyo a la investigación de excelencia cuya finalidad es gestionar colecciones de muestras biológicas humanas de alta calidad e información asociada a las mismas que permitan a los grupos de investigación el abordaje de proyectos de interés biomédico y en materia de salud pública³.

Los objetivos fundamentales del biobanco son:

1. Promover la creación y mantenimiento de colecciones poblacionales (en régimen de biobanco) de muestras de sujetos residentes en la Comunidad Valenciana.
2. Promover la creación y mantenimiento de colecciones de muestras asociadas a programas de prevención y control de enfermedades puestos en marcha por la *Conselleria de Sanitat*.
3. Ofrecer un Servicio de Custodia de colecciones asociadas a proyectos de investigación o colecciones asociadas a líneas de investigación.
4. Suministrar sin ánimo de lucro las muestras biológicas almacenadas en régimen de biobanco a grupos de investigación que cumplan los requisitos científicos y éticos exigibles para su uso.
5. Garantizar el respeto a los derechos y libertades fundamentales, protección de la dignidad e identidad del donante y tratamiento de sus datos personales.
6. Ofrecer servicios de apoyo a la investigación.
7. Actuar como biobanco de referencia de la Comunidad Valenciana en el contexto de la RVB.

3. La Colección de Cáncer Hereditario de la CV

Creada con el fin de promover proyectos de investigación, a nivel nacional e internacional, que permitan profundizar en el conocimiento de los síndromes hereditarios de cáncer, la Colección de Cáncer Hereditario presenta un alto valor estratégico en el ámbito de la investigación oncológica, ya que aproximadamente el 20% de los cánceres son hereditarios.

La colección está formada por muestras excedentes de procesos diagnósticos (ADN extraído a partir de sangre periférica y, en función del tipo de síndrome, también por plasma, células mononucleadas, tejido parafinado tumoral y normal distal) del conjunto de tipos de cáncer hereditario en los que se ofrece consejo genético dentro del Programa:

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

4. Solicitud y cesión de muestras de la Colección de Cáncer Hereditario de la CV

Todo investigador que desee solicitar muestras de la Colección de Cáncer Hereditario del Biobanco IBSP-CV deberá cumplimentar el formulario de solicitud de muestras para proyectos de investigación disponible en la página Web de la Red Valenciana de Biobancos (RVB): <http://grupos.fisabio.san.gva.es/web/rvb/muestras-y-servicios>

Junto con el formulario de solicitud de muestras deberá adjuntarse la siguiente documentación:

- Memoria del proyecto de investigación.
- Correspondiente aprobación del mismo por un Comité de Ética.
- *Curriculum Vitae* del investigador principal.

El Biobanco IBSP-CV únicamente cederá muestras de la Colección de Cáncer Hereditario a la persona responsable de una investigación siempre que exista consentimiento del sujeto fuente para la cesión.

Sólo se cederán muestras para las solicitudes que procedan de proyectos de investigación que hayan sido científicamente aprobados. En cualquier caso, la cantidad de muestra cedida será la mínima necesaria para la realización del proyecto.

Las muestras y los datos asociados sólo se cederán por regla general de manera anónima o disociada. No obstante, en aquellos casos en los que la naturaleza del proyecto de investigación requiera disponer de datos clínicos adicionales acerca de los sujetos fuente, el biobanco coordinará la obtención de esta información con el centro donde se obtuvo la muestra, siempre que esta no haya sido anonimizada.

La cesión requerirá que la persona responsable de la investigación cumplimente el formulario de solicitud de la RVB, en el que se hará constar el proyecto a desarrollar y el compromiso explícito de no utilizar el material solicitado para un uso diferente del señalado en el mismo, a la que se acompañará el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente al proyecto para el que se solicitan las muestras.

El Director Científico del biobanco consultará con la Comisión Técnica de la Colección sobre la disponibilidad de las muestras y la existencia de posibles conflictos.

El Director Científico del biobanco emitirá un informe técnico donde se indique la disponibilidad de material y la existencia o no de conflictos. Dicho informe será remitido, junto con la solicitud, para su evaluación por los órganos de deliberación y asesoramiento (Comité Científico y Comité de Ética de la RVB).

La cesión deberá ser informada de forma positiva por el Comité Científico, el Comité de Ética de la RVB y por el Director Científico del biobanco a la vista de la solicitud presentada.

La solicitud se acompañará además de un documento de acuerdo de cesión que suscribirán la persona responsable de la investigación y el Director Científico del biobanco⁴.

Referencias bibliográficas

1. Manuel Morente & Manel Esteller (2007). Investigación Traslacional y Biobancos. En Investigación Biomédica en España. Aspectos Bioéticos, Jurídicos y Científicos. Capítulo VI. Editorial Comares.
2. Plan Oncológico de la Comunitat Valenciana 2011 -2014. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat.; 2011
3. Memoria descriptiva del Biobanco IBSP-CV. FISABIO; 2016
4. Reglamento Interno de Funcionamiento del Biobanco IBSP-CV. FISABIO; 2016

Anexo 8. Declaración de intereses

Todos los miembros del grupo elaborador de esta guía de práctica clínica han declarado ausencia de conflicto de interés.

Diana Carolina Chaparro Barrios, Dolores Cuevas Cuerda, Araceli Málaga López y Dolores Salas Trejo han declarado ausencia de intereses.

Anexo 9. Orden de 5 de junio de 2015 de la Conselleria de Sanitat